STANFORD-LANE MEDICAL LIBRARY
2395 SACRAMENTO ST.
SAN FRANCISCO 15, CALIF.

Leiden
1935

JONYLAMINEN

synthese en pharmakologische eigenschappen

T. KRALT

JONYLAMINEN

synthese en pharmakologische eigenschappen

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE WIS- EN NATUURKUNDE
AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE LEIDEN
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
Dr A. E. VAN ARKEL, HOOGLERAAR IN DE
FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE,
PUBLIEK TE VERDEDIGEN OP
WOENSDAG 14 DECEMBER 1955
TE 15 UUR

DOOR

TEUNIS KRALT

GEBOREN TE RIJNSBURG IN 1925

UITGEVERIJ EXCELSIOR - ORANJEPLEIN 96 - 'S-GRAVENHAGE

Promotor: Prof. Dr E. Havinga

Aan mijn Ouders
Aan mijn Vrouw

Mijn middelbaar onderwijs ontving ik aan de Chr.H.B.S. te Leiden, waar ik in 1943 het eindexamen aflegde.
Doordat in de zomer van het jaar 1945 al enige maanden vóór het begin van de nieuwe cursus door Prof. Dr A.E. van Arkel en Prof. Dr H.D. Kloosterman college werd gegeven, was het mij mogelijk in November 1947 candidaatsexamen, letter f, af te leggen. Het doctoraal examen in de chemie, waarvoor onder leiding van de hoogleraren Dr E. Havinga, Dr L.J. Oosterhof, Dr A.E. van Arkel, Dr C.J.F. Böttcher en Dr Th. van den Honert werd gestudeerd, vond plaats in Februari 1951.
De directie van de N.V. Philips-Roxane, bij welke firma ik in Maart 1951 in dienst trad, ben ik zeer dankbaar voor de steun, die mij het verrichten van deze onderzoekingen heeft mogelijk gemaakt en voor het verlenen van haar toestemming tot publicatie van de inhoud van dit proefschrift.
Grote dank ben ik verschuldigd aan Prof. Dr E.J. Ariëns, Dr E.H. Reerink en Dr H.D. Moed voor de wetenschappelijke leiding die ik van hen mocht ontvangen.
Gaarne wil ik ook op deze plaats de bijdrage aan dit onderzoek vermelden van de heren Drs Th.W.J. Hendriksen, Dr J. Bakker en Dr C. Romers.
De heren W.J. Asma, G. Homan en in het bijzonder de heer J. van Dijk hebben mij door hun medewerking aan de oplossing van vele experimentele problemen in belangrijke mate gesteund.

INHOUD

Hoofdstuk I.	Inleiding en doelstelling	9
Hoofdstuk II.	Synthese van de N-houdende jonylverbindingen	14
Hoofdstuk III.	Structurele bijzonderheden van de N-houdende jonylverbindingen	66
Hoofdstuk IV.	Pharmakologische eigenschappen van de N-houdende jonylverbindingen	93
Summary		141

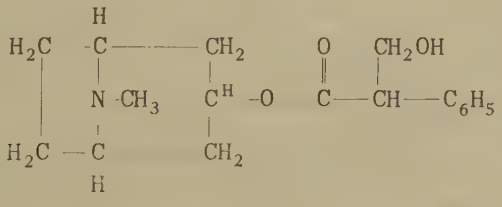
Hoofdstuk I

INLEIDING EN DOELSTELLING

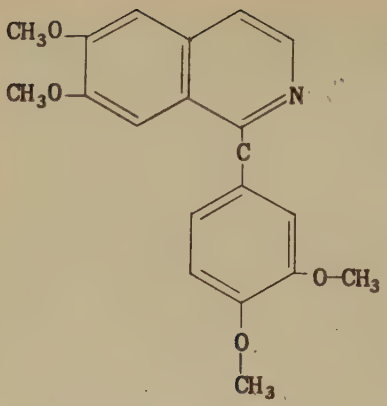
Kramptoestanden van de gladde musculatuur van darm, bloedvaten, bronchi, enz. komen veelvuldig voor en gaan veelal gepaard met vrij hevige pijnen. Stoffen, die in staat zijn de gladde spieren van een kramptoestand in de normale toestand terug te voeren, worden als spasmolytica of antispasmodica aangeduid. Tot de spasmolytica behoren dan ook zeer belangrijke geneesmiddelen zoals darmspasmolytica (darm-, gal- en nierkolieken), vaatspasmolytica (stoornissen in de periphere circulatie, angina pectoris), bronchospasmolytica (asthma).

Men onderscheidt veelal twee groepen van spasmolytica nl. musculotrope en neurotrope. Dit onderscheid is gemaakt op grond van het uit de physiologie bekende feit, dat kramp van de gladde spier op twee manieren kan worden opgewekt nl. ten eerste door directe stimulering van de spier en ten tweede indirect door prikkeling van het autonome zenuwstelsel. De neurotrope spasmolytica kunnen worden onderverdeeld in para-sympathicolytica, die de prikkeloverdracht in het parasympathische zenuwstelsel remmen en dus als antagonisten van het acetylcholine zijn te beschouwen en sympathicolytica, die de prikkeloverdracht in het sympatische zenuwstelsel remmen (antagonisten van het adrenaline). Wij beschouwen in onze verdere discussie alleen de para-sympathicolytica en de musculotrope spasmolytica.

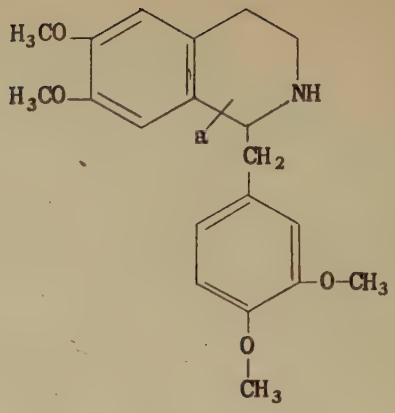
Uit het plantenrijk zijn twee prototypen van beide klassen van spasmolytica reeds lang geleden geisoleerd nl. atropine (I) en papaverine (II).



I



II



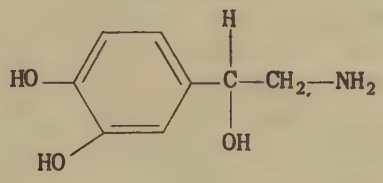
III

Atropine, een belladonna alkaloid, grijpt neurotroop aan. Papaverine is een belangrijke vertegenwoordiger van de benzyl-isochinolinegroep der opium-alkaloiden. Het is een musculotroop spasmolyticum.

De klinische bruikbaarheid van beide genoemde verbindingen is beperkt, omdat in de eerste plaats de werking te weinig specifiek is. Het werkingsspectrum bestrijkt ook in therapeutische dosering verschillende organen, zodat spierverslapping ook daar optreedt, waar het niet nodig en ongewenst is. Het is dus zinvol naar spasmolytica te zoeken, die niet alleen sterker werken, maar vooral ook meer specifiek zijn. In de tweede plaats heeft het neurotroop aangrijpende atropine het nadeel, dat het niet bruikbaar is bij spasmen van musculotrope aard.
Uitgaande van de structuur van atropine en papaverine zijn dan ook veel verbindingen gesynthetiseerd en op hun spasmolytische werking onderzocht [1,2,3]. Atropine is een ester van een gesubstitueerd phenylazijnzuur en een basische alcohol. In verband hiermee zijn niet alleen een groot aantal esters van zuren en basische alcoholen als spasmolytica onderzocht, maar ook verbindingen, waarin de estergroep door een ketongroep of een alcoholgroep is vervangen of ook geheel is weggelaten. Van papaverine zijn analoge verbindingen afgeleid door het aantal methoxygroepen te varieren, de methoxy groepen geheel of gedeeltelijk door aethoxygroepen of methyleendioxygroepen te vervangen, de benzylsubstituent in de isochinolinekern te vervangen door al of niet gesubstitueerde phenylsubstituenten, enz. Toen bleek, dat ook het tetrahydropapaverine (III) een spasmolytische werking bezat, heeft dit aanleiding gegeven tot de synthese van een aantal di-

aralkylaminen, zoals men die ontstaan kan denken door het tetrahydropapaverine volgens a (zie formule III) open te knippen. Tenslotte zijn ook aminen van ander type op hun spasmolytische werking onderzocht.

Onze aandacht werd op het gebied der spasmolytica gericht door de ontdekking, dat dihydro-β-jonylamine in vitro een twee maal zo grote spasmolytische werking vertoonde als het papaverine *)**) Deze verbinding werd door ons bereid als tussenproduct bij een onderzoek naar de invloed van verschillende zijketens aan het N-atoom op de pharmakologische eigenschappen van arterenol (formule IV).



IV

Aangezien dit type verbindingen, die we als jonylaminen zouden kunnen aanduiden, op één uitzondering na onbekend was, leek het ons van belang een onderzoek in te stellen naar de pharmakologische eigenschappen. In het bijzonder leek het ons raadzaam derivaten afgeleid van dihydro-β-jonylamine op spasmolytische werking te onderzoeken. Dit was de aanleiding tot de synthese van een aantal aan het N-atoom gesubstitueerde dihydro-β-jonylaminen. Toen bleek dat deze gesubstitueerde dihydro-β-jonylaminen een nog hogere spasmolytische activiteit in vitro vertoonden dan het dihydro-β-jonylamine zelf, werd het onderzoek ook uitgebreid tot andere N-houdende verbindingen afgeleid van β-jonon en tevens tot derivaten van α- en ψ-jonon. Secundaire en tertiaire aminen, afgeleid van deze jononen met als substituenten aan het N-atoom o.a. alkyl-, cycloalkyl- en aralkylgroepen alsmede heterocyclische groepen werden bereid en onderzocht. Tevens werd ter vergelijking op pharmakologische werking een aantal stoffen, die in hoofdstuk II nader worden aangegeven, gesynthetiseerd en verzameld. Enkele aminen werden omgezet in de quarternaire ammoniumverbinding, waardoor mogelijk spasmolytica van meer neurotrope aard zouden kunnen worden verkregen.

*) De bepaling van de spasmolytische activiteit geschiedde door Prof. Dr. Ariëns te Nijmegen.
**) Voor de bepaling van de spasmolytische activiteit: Zie hoofdstuk III.

Bij het hierboven aangeduide onderzoek stond ons tweeerlei doel voor ogen. In de eerste plaats kon de hoop worden gekoesterd, dat langs deze weg een spasmolyticum van het papaverine type zou worden verkregen met betere eigenschappen dan die van de reeds bekende spasmolytica. In de tweede plaats bestond de kans een bijdrage te kunnen leveren tot een beter verstaan van de relatie tussen structuur en werking. Wat dit laatste betreft, kan worden opgemerkt, dat het inzicht in de relatie tussen structuur en werking in het algemeen in de pharmakologie nog gering is. Waar het de spasmolytische werking betreft en dan speciaal die spasmolytische werking, waarbij het aangrijpingspunt van musculotrope aard is, geldt dit zeer zeker. Zo komt dan ook Blicke [1] tot de conclusie bij een onderzoek van 433 aminoverbindingen, waarvan 60% althans enigermate spasmolytische werking bleken te bezitten, dat „no very definite relationship between structure and antispasmodic activity was apparent". Hoewel dus het aantal onderzochte verbindingen met papaverinewerking zeer groot is, heeft dit ter opheldering van de relatie tussen structuur en werking nog weinig definitieve gezichtspunten opgeleverd. Hiermee hangen samen:

1) het feit, dat het mechanisme, waardoor deze spasmolytica hun werking uitoefenen, nog niet opgehelderd is. Zo is b.v. nog steeds niet duidelijk, of de werking van een verbinding berust op een verdringingsreactie of dat er alleen sprake is van een algemene „physisch-chemische" werking.
2) de geringe specificiteit, die er bij deze spasmolytisch werkende aminoverbindingen valt waar te nemen en
3) het ontbreken van vruchtbare richtinggevende hypothesen.

We hopen dat het hoofdzakelijk experimentele onderzoek dat in dit proefschrift wordt beschreven, er – zij het ook indirect – toe moge bijdragen om wegen te vinden waarlangs verbetering in deze onbevredigende situatie kan worden bereikt.

Zeer algemeen hebben we ons tenslotte afgevraagd, of mogelijk invoering van een α-, β- of ψ-jonylrest versterking van pharmakologische activiteit zou kunnen veroorzaken. Het zou b.v. mogelijk zijn, dat verbindingen, die een jonylrest bevatten zich sterk aan allerlei receptoren in de levende cel hechten. Daarom is de anti-cholinergische werking van een aantal jonylammonium verbindingen vergeleken met die van vergelijkbare aliphatische ammoniumverbindingen. Ook werden enkele diquarternaire dihydro-β-jonylammonium verbindingen op hun ganglionblokkerende werking getest. Tenslotte werden enkele verbindingen gesynthetiseerd, die een dihydro-β-jonylrest bevatten en waarvan tevens op grond van hun

structuur een antihistamine-werking mocht worden verwacht, waarop deze verbindingen werden onderzocht.

In de volgende hoofdstukken zullen nu achtereenvolgens worden besproken:

Hoofdstuk II: De synthese van de N-houdende jonylverbindingen. Dit hoofdstuk is zo ingedeeld, dat na een overzicht van de gesynthetiseerde verbindingen, een korte inleiding weergeeft waarom en waartoe deze verbindingen werden gesynthetiseerd. Vervolgens wordt de synthese van de verbindingen beschreven. Eerst worden algemene opmerkingen gegeven, waarin in grote lijnen de gang van zaken bij de synthese wordt beschreven, terwijl daarna de experimentele bijzonderheden worden vermeld. Aan het eind van het hoofdstuk zijn de verbindingen met de belangrijkste gegevens in tabellen weergegeven.

Hoofdstuk III: De structuur van de N-houdende jonylverbindingen. Aan de hand van het verloop van de H_2opname bij de hydrogenering, van de ultra-violet en infra-roodspectra en van oxydatieproeven wordt de plaats van de nog aanwezige dubbele band in dihydro-α-, dihydro-β- en tetrahydro-ψ-jonylverbindingen bepaald.

Hoofdstuk IV: Pharmakologische eigenschappen van de N-houdende jonylverbindingen.

Allereerst wordt op de verschillende typen spasmolytica en hun manier van werking nader ingegaan, waarna een uiteenzetting van de proefmethodiek wordt gegeven. De resultaten van het pharmakologisch onderzoek worden medegedeeld en besproken. De belangrijkste gevolgtrekkingen worden samengevat. Ter bevordering van de overzichtelijkheid zijn zoveel mogelijk vergelijkbare verbindingen met hun pharmakologische gegevens in tabellen bijeengebracht.

Literatuur:

1. F.F. Blicke: Ann. Rev. Biochem. XIII, 549 (1944)
2. A.M. Lands, V.L. Nash, K.Z. Hooper: J.Pharmacol.Exptl.Therap. 86, 129 (1946)
3. C.M. Suter: Medicinal Chemistry, Vol.I, Chapter 2, (John Wiley and Sons Inc., New York (1951))

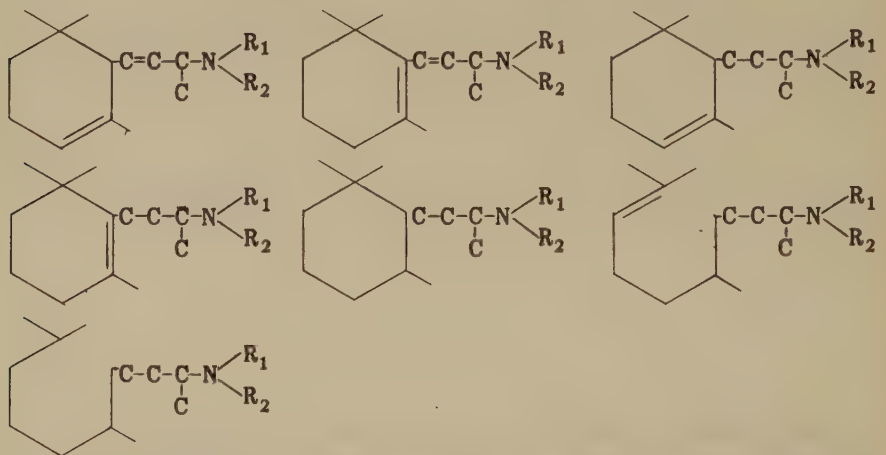
Hoofdstuk II

SYNTHESE VAN DE N-HOUDENDE JONYLVERBINDINGEN

A. Overzicht

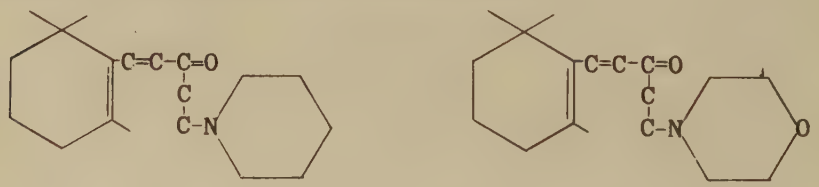
Gesynthetiseerd werden de volgende verbindingen:

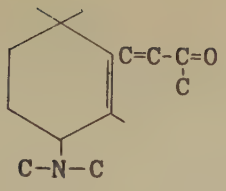
a.



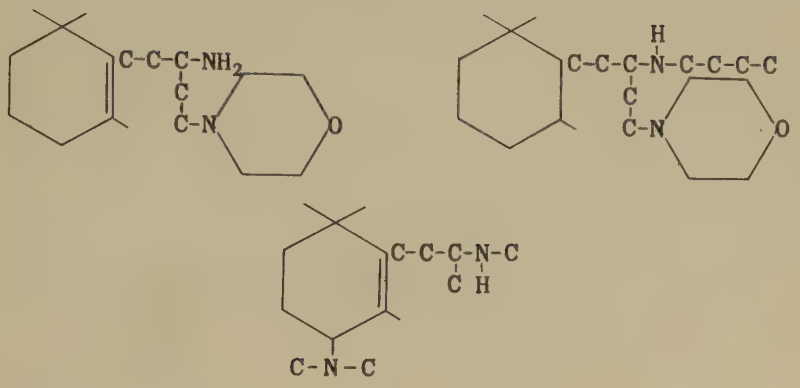
R_1 en R_2 kunnen zijn: waterstof; al dan niet vertakte alkylgroepen met 1 tot 6 C-atomen; β-oxy-aethyl; β-diaethyl-aminoaethyl; γ-dimethylaminopropyl; cyclohexyl; 3,3,5- trimethylcyclohexyl; 1-methyl-3-(2′, 6′, 6′-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl) propyl; 6-[1-methyl-3-(2′, 6′, 6′-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl) propylamino]hexyl; benzyl; phenylaethyl; phenylisopropyl; p-methoxyphenylsec. butyl; p-oxy-phenylsec.butyl; 2-pyridyl; furfuryl.
Bovendien werden verbindingen gemaakt, waarbij was: piperidyl; β-methylpiperidyl; morpholinyl.

b.

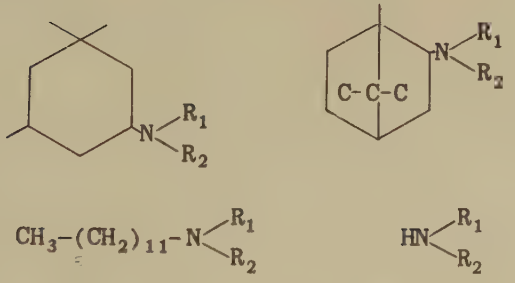




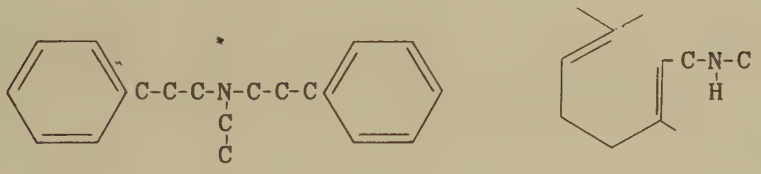
c.



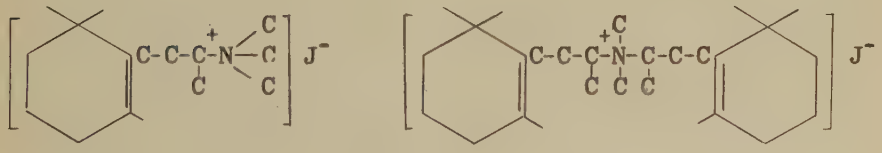
d.

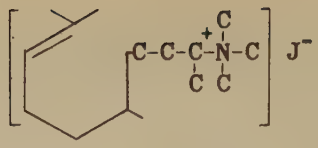


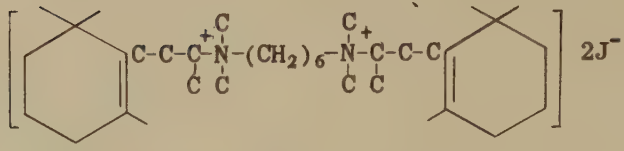
R_1 en R_2 kunnen zijn: waterstof, al dan niet vertakte alkylgroepen met 1 tot 7 C-atomen, phenylisopropyl.

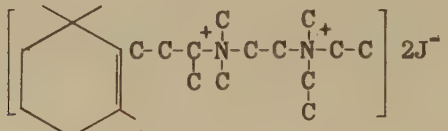


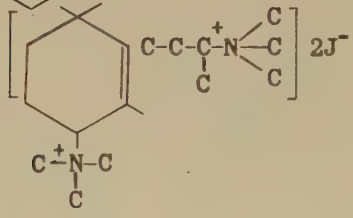
e.



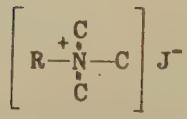






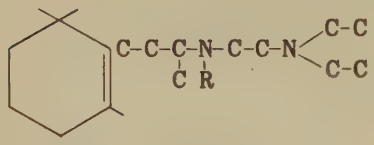


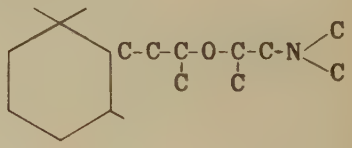
f.



R = al dan niet vertakte alkylgroep met 8 tot 16 C-atomen.

g.





R = benzyl, furfuryl.

B. Inleiding

De ontdekking, dat dihydro-β-jonylamine in vitro een sterkere spasmolytische activiteit vertoont dan papaverine, heeft geleid tot een uitgebreid onderzoek van N-houdende jonylverbindingen. Hiertoe werden een aantal primaire, secundaire en tertiaire aminen gesynthetiseerd, die een meer of minder gehydrogeneerde α-, β- of ψ-jonylrest bevatten. Ook werden enkele ketoaminen en diaminen, afgeleid van β-jonon gesynthetiseerd. Tevens werden enkele

mono- en di-quarternaire jonylammoniumverbindingen bereid, terwijl tenslotte enkele verbindingen gemaakt werden, waarvan de structuur overeenstemming vertoont met bekende anti-histaminica.
Teneinde ons een oordeel te kunnen vormen in hoeverre aminen met een jonylrest zich door bijzondere eigenschappen onderscheiden werd ter vergelijking een aantal andere aminen gesynthetiseerd zoals bornyl, dihydro-isophoryl-, laurylaminen. Ook enkele aliphatische quarternaire ammoniumverbindingen werden bereid.
Zoals reeds in hoofdstuk I van dit proefschrift werd opgemerkt was de bedoeling van de synthese van al de boven opgesomde verbindingen om tot een spasmolytisch zeer werkzame verbinding te komen, terwijl door onderlinge vergelijking van de activiteiten getracht kon worden regels op te stellen over het verband tussen structuur en werking. Uiteindelijk zou wellicht langs deze weg een bijdrage geleverd kunnen worden tot het begrijpen van het mechanisme van de werking der spasmolytica.

C. Beschrijving

I. ALGEMENE OPMERKINGEN

Om het geheel zo overzichtelijk mogelijk te doen zijn hebben wij de verbindingen in groepen ingedeeld en van deze groepen in tabellen de belangrijkste gegevens vermeld. In de tabellen is achter iedere verbinding door een letterteken de gebruikte bereidingsmethode aangegeven (de tabellen zijn opgenomen op pag. 51 e.v.). Voor elke groep van verbindingen geven wij enkele algemene opmerkingen over de synthese, terwijl in het daaropvolgend experimenteel gedeelte de synthese dan uiteraard meer in bijzonderheden beschreven wordt.

Indeling der verbindingen:

a_1.	Primaire jonylaminen.	Tabel I.
a_2.	Secundaire jonylaminen.	Tabel IIA, IIB, IIC, IID, IIE.
a_3.	Tertiaire jonylaminen.	Tabel IIIA, IIIB, IIIC.
b.	Ketoaminen van β-jonon.	Tabel IV.
c.	Diaminen van di- en tetrahydro-β-jonon.	Tabel V.
d.	Diverse aminen die geen jonylrest bevatten.	Tabel VI.
e.	Quarternaire jonylammoniumverbindingen.	Tabel VIIA, VIIB, VIIC.
f.	Quarternaire ammoniumverbindingen die geen jonylrest bevatten.	Tabel VIII.

g. Jonylverbindingen met de groepering $\rangle$N-C-C-N$\langle$ of -O-C-C-N$\langle$ zoals die in vele antihistaminica wordt aangetroffen. Tabel IX.

De eventuele tussenproducten zijn in corresponderende tabellen, die het achtervoegsel T dragen, opgenomen, zo is dus bv. nr. 4 uit tabel III BT het tussenproduct van nr. 4 uit tabel III B.

In de tabellen is achter iedere verbinding door een letterteken de bereidingswijze aangegeven. De betekenis van deze lettertekens is:

A = katalytische hydrogenering van een jonon in aanwezigheid van NH_3 of een amine.

B = reductie van een oxime van een jonon met Na en alc. of $LiAlH_4$.

C = alkylering van een jonylamine met een halogenide of de condensatie van een jonylamine met een door halogeen gesubstitueerde heterocyclische verbinding onder invloed van $LiNH_2$.

D = reductie van een gealkoyleerd jonylamine met $LiAlH_4$.

E = katalytische hydrogenering van een jonylamine in aanwezigheid van een aldehyde of een keton.

F = Leuckart reactie en verzeping van de gevormde formylverbinding.

G = complete hydrogenering.

H = alkylering van een amine met jonylhlg evtl. o.i.v. een alkaliamide.

I = Mannich reactie.

Over elke groep van verbindingen laten wij hier enige algemene opmerkingen volgen over de synthese:

Ad a_1. 1) Het β-jonylamine werd bereid door reductie van het oxime met $LiAlH_4$. De opbrengst aan ruw product is goed, maar bij vac. dest. treedt verharsing op (polymerisatie?). Dezelfde moeilijkheden doen zich voor bij de bereiding van het N-methyl-β-jonylamine en het N-methyl-α-jonylamine door een Leuckart reactie (zie Ad a_2). De opbrengst bij verzeping van de formylverbinding bedraagt slechts ongeveer 10%.

2) Dihydro-α-, dihydro-β- en tetrahydro-ψ-jonylamine kunnen worden bereid:

a) uit het oxime met Na en alc.

b) De beste methode is echter de katalytische reductie van het jonon in aanwezigheid van NH_3 met behulp van Raney-Ni.

Het dihydro-β-jonylamine is in de literatuur beschreven [1,2]. Daar bij de katalytische hydrogenering eerst één dubbele band wordt gehydrogeneerd in geval wordt uitgegaan van α- of

β-jonon of twee dubbele banden in geval wordt uitgegaan van ψ-jonon worden bij deze methode in eerste instantie steeds dihydro-α-, dihydro-β- of tetrahydro-ψ-jonylaminen verkregen, die dan eventueel nog verder kunnen worden gereduceerd (zie 3).

3) Het tetrahydro(β)jonylamine *) werd bereid door katalytische reductie met Pd van de overeenkomstige dihydroverbinding. Deze reductie gaat langzaam. Blijkbaar wordt de laatste dubbele band in de dihydro-β-jonylverbindingen, zoals ook uit andere voorbeelden blijkt, moeilijk gehydrogeneerd.

Ad a_2. 1) Getracht werd de secundaire niet gehydrogeneerde jonylaminen te bereiden door verzeping van de overeenkomstige formylverbindingen verkregen uit het jonon, HCOOH en CH_3NH_2 d.m.v. een Leuckart reactie [3]. De Leuckart reactie zelf verloopt hier al met slechte opbrengst; bovendien treedt bij de verzeping en destillatie in vacuo verharsing op (polymerisatie?). Tenslotte wordt een niet eens helemaal zuiver eindproduct in geringe opbrengst verkregen. (Zie experimenteel gedeelte IIB, 1).

Ook voor de bereiding van N-methyl-tetrahydro (β) jonylamine werd de Leuckart reactie en verzeping van de verkregen formylverbinding toegepast. In dit geval met goed resultaat.

2) Het lag voor de hand te proberen de secundaire jonylaminen te bereiden door alkyleren van primaire aminen met halogeniden, waarbij zowel van het jonylhalogenide als van het jonylamine kan worden uitgegaan. Deze methode is niet ideaal, omdat een mengsel van producten ontstaat, die alle vrij hoog koken en moeilijk uit elkaar zijn te destilleren. Daardoor wordt de opbrengst verlaagd. Zo werd voor N-isoamyl-dihydro-α-jonylamine, bereid uit dihydro-α-jonylamine en isoamylbromide slechts een opbrengst van 34% verkregen, terwijl 37% van het uitgangsproduct werd teruggewonnen.

Deze methode kan worden gebruikt om een aryl- of heterocyclische rest in te voeren, waarbij nl. methode 4 (zie hieronder) niet lukt. In deze gevallen werd $LiNH_2$ gebruikt als condensatiemiddel, omdat bv. bij de bereiding van N-2-pyridyl-tetra-hydro(β)jonylamine het tetrahydrojonylbromide niet zonder condensatiemiddel met 2-amino pyridine wilde reageren.

*) Het β-teken is door ons tussen haakjes weergegeven om aan te duiden, dat de verbinding verkregen is door hydrogenering van een product, dat behoorde tot de β-jononreeks. Vanzelfsprekend kan bij deze volledig gehydrogeneerde verbindingen niet meer van β-verbindingen worden gesproken.

3) Een meer recente methode ter bereiding van aminen is de reductie van zuuramiden, in casu reductie met $LiAlH_4$ van de N-alkoylverbindingen [4] der primaire jonylaminen. Deze methode geeft zeer goede opbrengsten, maar is omslachtiger dan de hieronder genoemde methode der reductieve alkylering. Voor de bereiding van de tertiaire jonylaminen bleek de reductie van de N-alkoylverbindingen der secundaire jonylaminen veruit de beste methode.

4) Een prettige methode ter bereiding van de secundaire jonylaminen is de reductieve alkylering met Pt als katalysator [5] . De opbrengsten liggen hier meestal tussen 75 en 100%.

De methode leidt tot dihydro-verbindingen (afgeleiden van α- en β-jonon) of tetrahydro-verbindingen (afgeleiden van ψ-jonon), omdat eerst één resp. twee dubbele banden worden gehydrogeneerd voordat de Schiffse base wordt gehydrogeneerd. Door verdere reductie zijn wel de totaal gereduceerde verbindingen te maken. Voor de bewijsvoering dat het verloop van de hydrogenering is zoals hierboven werd verondersteld en de structuur van de verkregen producten is zoals in het experimenteel gedeelte is weergegeven zij hier verwezen naar Hoofdstuk III.

Terwijl de hydrogenering bij normale druk en temp. met Raney-Ni hier erg moeilijk gaat, worden met Pt als katalysator uitstekende resultaten verkregen. De methode faalde bij proeven met als aminecomponent tert. butylamine, 1,1,3,3 -tetramethylbutylamine, aniline, p-anisidine en 2-aminopyridine.

Ad a_3 1) Getracht is deze verbindingen te maken d.m.v. een Leuckart reactie van jononen met formamides. Enkele proeven die werden uitgevoerd bleven zonder resultaat.

2) De methode van de reductieve alkylering gaat, zoals bekend, voor de bereiding van tertiaire aminen veel slechter dan voor prim. en sec. aminen. De opbrengsten zijn erg laag. Ook verhoging van temp. en druk leidt slechts tot matig resultaat.

3) Alkylering van een secundair jonylamine met een halogenide of een secundair amine met een jonylhalogenide stuit op dezelfde bezwaren als genoemd onder Ad a_2) 2).

4) Een zeer fraaie methode is hier de reductie met $LiAlH_4$ van de N-alkoylverbindingen der overeenkomstige secundaire aminen, die met vrijwel quantitatieve opbrengst verloopt.

De N-alkoylverbindingen worden in goede opbrengst verkre-

gen uit de secundaire aminen met azijnzuuranhydride c.q. diverse zuurchloriden. Deze methode is daarom ook prettig, omdat als tussenproduct een neutrale stof optreedt, die door extraheren dus zowel van het basisch reagerende uitgangsproduct kan worden gescheiden als uit het basisch reagerende eindproduct kan worden verwijderd. Bovendien verschilt het kpt. van deze alkoylverbindingen aanmerkelijk van de aminen, zodat scheiding door destillatie hier gemakkelijk kan worden uitgevoerd.

Ad b. 1) De β-ketoaminen van β-jonon werden verkregen door een Mannichreactie [6].

a) door koken in alcohol van het jonon met paraform en het hydrochloride van een secundair amine.

b) in N_2-atmosfeer roeren op kokend waterbad van het jonon, formaline en het hydrochloride van een secundair amine.

2) Een ketoamine afgeleid van β-jonon met de amino-groep als substituent in het ringsysteem werd verkregen door bromering van β-jonon met broomsuccinimide en omzetting van de broomverbinding met een amine.

Ad c. Door reductie van het oxime met Na en alcohol of door reductieve alkylering met Pt als katalysator in aanwezigheid van ammoniak of een amine kunnen uit de onder b) genoemde ketoaminen diaminoverbindingen worden verkregen.

Ad d. De aminen, die geen jonylrest bevatten zoals de laurylaminen, isophorylaminen en bornylaminen werden bereid volgens dezelfde methoden als genoemd onder a_1-a_3.

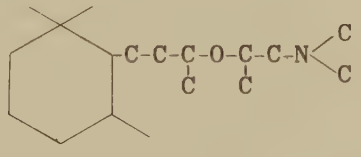
Ad e-f. De quarternaire ammoniumverbindingen werden verkregen door:

1) tertiaire aminen te koken met CH_3J in alcohol of CH_3J alleen (het valt hierbij op, dat het niet lukt het tertiaire amine te laten reageren met CH_3J in petroleum aether als oplosmiddel; waarschijnlijk wegens de te geringe polariteit van dit oplosmiddel).

2) door secundaire aminen in alcohol te koken met CH_3J (of ook wel enige tijd bv. 12-24 uur bij kamertemp. te laten staan), vervolgens een aeq. NaOH toe te voegen en vervolgens weer met CH_3J in alcohol te koken.

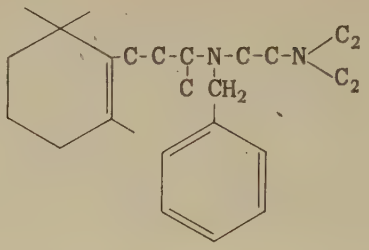
Ad g. Deze verbindingen lopen nogal uiteen en zullen daarom alle even apart worden beschouwd.

1)



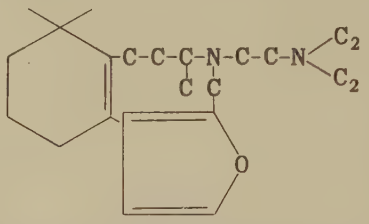
werd bereid uit het Na-zout van tetrahydro (β) jonol en dimethylamino-isopropylchloride (kòken in xyleen).

2)

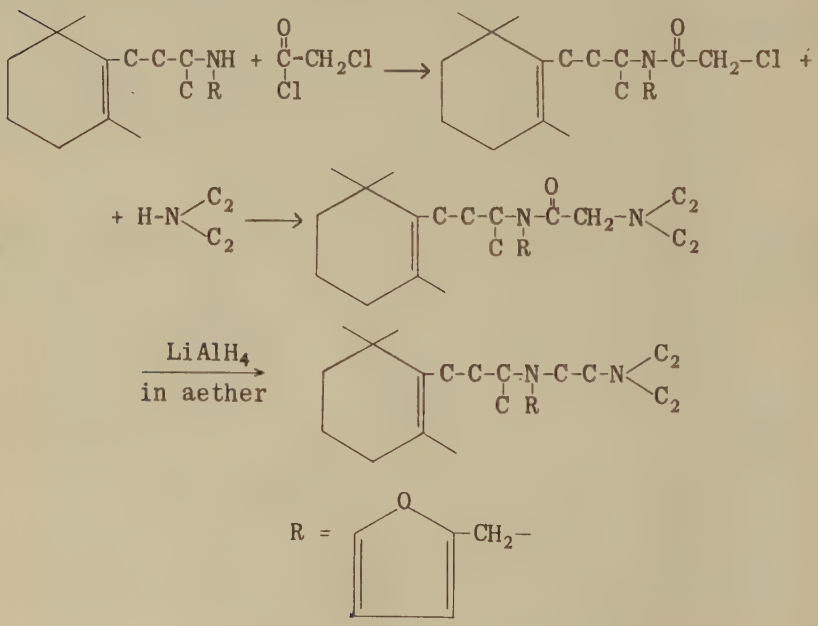


werd bereid door β-diaethylaminoaethyl-dihydro-β-jonylamine en benzylchloride te koken in alcohol.

3)



Getracht werd deze verbinding te bereiden uit amine en bromide zowel met als zonder $LiNH_2$ als condensatiemiddel. Dit is niet gelukt.
Een geschikte bereidingsmethode bleek de volgende:



II. EXPERIMENTEEL GEDEELTE

Over de bij de hieronder beschreven experimenten vermelde physische grootheden kan worden opgemerkt, dat de kookpunten en smeltpunten niet zijn gecorrigeerd, tenzij het tegengestelde is aangegeven. De smeltpunten werden bepaald met behulp van smeltpuntsbuisjes geplaatst in een bad met siliconolie (snelheid van opwarmen: 2°C per minuut).
De elementair analyses werden uitgevoerd door de Heer P. J. Hubers (micro-analytische afdeling van het organisch chemisch laboratorium der Gemeentelijke Universiteit te Amsterdam).
Bepalingen van het aequivalentgewicht werden door ons zelf verricht. De aminen werden getitreerd met 0,1N HCl en methyloranje, methylrood of (in de meeste gevallen) broomphenolblauw als indicator. Het halogeengehalte van zouten van halogeenwaterstofzuren en van quarternaire ammoniumverbindingen werd bepaald door titratie met 0,1N $Hg(NO_3)_2$ en diphenylcarbazon als indicator (Votoček). Over de nauwkeurigheid van deze titraties kan worden opgemerkt, dat als voor een bepaling 1 m mol stof wordt gebruikt, de maximale fout in de bepaling van de aeq. gew. van de aminen 1,5% bedraagt. De bepaling van het halogeengehalte kon met een maximale fout van 1% worden uitgevoerd.

I. PRIMAIRE JONYLAMINEN

1) *1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)-Δ^2-propenylamine β-jonylamine*

a) *β-jononoxime* [7,8]

Bij een opl. van 96 g (0,5 mol) β-jonon in 500 ml. alcohol wordt gevoegd een opl. van 42 g (0,6 mol) NH_3OHCl in 80 ml. water. Vervolgens wordt onder roeren langzaam 82 g (0,6 mol) Na-acetaat $3H_2O$ toegevoegd. Het reactiemengsel wordt 2 uur gekookt, uitgegoten in water en uitgetrokken met aether. De opl. in aether wordt met Na_2SO_4 gedroogd, gefiltreerd en de aether verdampt. Het residu wordt in vacuo gedestilleerd. Kpt. 168° C/10 mm. Opbrengst 80 g (77%).

b) *β-jonylamine*

Aan een suspensie van 11,5 g (0,3 mol) $LiAlH_4$ in 300 ml droge aether wordt bij -30°C een opl. van 30 g (0,145 mol) β-jononoxime in 300 ml. dioxaan toegevoegd. Na de toevoeging van het oxime wordt de aether afgedistilleerd en het residu 7 uur op 60°C gehouden om de reactie volledig te laten verlopen. Het reactie complex wordt ontleed met water en het reactiemengsel wordt aangezuurd met gec. HCl-opl. De dioxaanlaag wordt afgescheiden en na drogen wordt de dioxaan in vacuo afgedestilleerd. Het residu wordt in aether opgelost en de verkregen oplossing met water geextraheerd. De waterlaag wordt dan alkalisch gemaakt en met aether uitgetrokken. De oplossing in aether wordt gedroogd met KOH, gefiltreerd, de aether verdampt en het residu in vacuo gedestilleerd. Kpt 112 - 120° C/5 mm. Aeq. gew. 218 (berekend 193). Opbrengst 9,5 g (34%). Nogmaals gedestilleerd; Kpt. 112 - 114°C/5 mm. Aeq. gew. 209 (berekend 193). Opbrengst 3 g (11%). Bij de destillatie ontstaan taaie residu's. Na verscheidene dagen staan wordt ook het destillaat visceus.

2) *1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{2'}$-cyclohexenyl)propylamine*
Dihydro-α-jonylamine

60 g gemalen Raney nikkel aluminium alliage worden geactiveerd door behandeling met 50% NaOH-opl., uitwassen met water en daarna met alcohol. Aan de zo bereide katalysator wordt toegevoegd een opl. van 77 g (0,4 mol) α-jonon en 60 ml gec. ammonia (0,8 mol) in 250 ml abs. alcohol. Dit mengsel wordt gehydrogeneerd bij gewone temp. en druk. De H_2-opname bedraagt 21,5 l (dit is de theor. benodigde hoeveelheid voor 2 mol. H_2-opname + 15%). Het reactiemengsel wordt afgezogen en de alcohol verdampt. Het residu wordt zuur gemaakt met 38% HCl-opl. en opgelost in 2,5 l. water. Deze opl. wordt achtereenvolgens met 250 en 100 ml aether uitgeschud. De waterlaag wordt alkalisch gemaakt en tweemaal met 250 ml. aether geëxtraheerd. De zo verkregen opl. in aether wordt met Na_2SO_4 gedroogd, gefiltreerd, de aether verdampt en het residu wordt in vacuo gedestillleerd. Kpt. 107 – 109°C/3,5 mm. Aeq. gew. 195 (berekend 195). Opbrengst 76 g (98%).

Bereiding van het zoutzure zout en splitsing in de beide diastereo-isomeren

5 g dihydro-α-jonylamine wordt in 12 ml abs. alc. opgelost. In deze opl. wordt HCl-gas geleid tot het reactiemengsel zuur reageert. Vervolgens wordt abs. aether toegevoegd tot troebeling optreedt. Het mengsel wordt dan in de ijskast geplaatst. Na kristallisatie wordt abs. aether toegevoegd tot het totale vol. 150 ml bedraagt en na verdere kristallisatie in de ijskast wordt het HCl-zout afgezogen. Dit weegt 4,5 g en heeft smp 158 – 162°C (bij 150°C verkleuring, bij 155°C sintering). Deze 4,5 g wordt omgekristalliseerd uit 25 ml methylaethylketon. Het neerslag bedraagt dan 2,5 g en heeft smp. 179 – 180°C (sintert bij 175°C). Dit product wordt opnieuw omgekristalliseerd uit 12 ml methylaethylketon. Het smp. voor de zo verkregen 2,2 g bedraagt 180 – 181°C (sinteren bij 175°C) Een g van dit product wordt omgekristalliseerd uit 40 ml aethylacetaat. Dit levert na afzuigen en uitwassen met aether 0,85 g product met smp. 194 – 196°C, welk smp. constant blijft na opnieuw omkristalliseren.
De moederloog van de eerste kristallisatie levert na verdampen van de methylaethylketon 2 g stof. Na wassen met abs. aether heeft dit product een smp. van 155 – 157°C (sinteren bij 145°C). Na omkristalliseren uit 5 ml methylaethylketon werd 1,2 g stof verkregen met smp. 157 – 158°C. Bij een poging dit product om te kristalliseren uit aethylacetaat bleek, dat deze verbinding hierin te goed oplosbaar was (1 g stof bleef in 10 ml totaal opgelost). Een mengsmp. van dit product met hierboven beschreven product in de verhouding 80 : 20 bedroeg: 153 – 156°C. Hieruit blijkt dus duidelijk, dat twee racematen van dihydro-α-jonylammoniumchloride werden geisoleerd.

3) *1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl) propylamine*
Dihydro-β-jonylamine [1,2]

a) Bereiding analoog aan I, 2, uitgaande van β-jonon en ammonia. Kpt. 106 – 108°C/4 mm. Aeq. gew. 197 (berekend 195). Opbrengst 95%.

Bereiding van het zoutzure zout
In een opl. van 10,2 g amine in 50 ml droge aether wordt onder koelen in ijs droog HCl-gas geleid tot zure reactie. Na het reactiemengsel 10 min. in de ijskast te hebben laten staan, wordt het neerslag afgezogen, 3 × nagewassen met in totaal 50 ml droge aether en in vacuo boven KOH gedroogd. Smp. 212 – 215 – 216,5°C. (ontleding) Cl-geh.: 15,2% (berekend 15,3%).
Analyse: gev. C 67,44% H 11,65% N 6,08%
ber. C 67,40% H 11,24% N 6,04%
Opbrengst 10 g (83%).
Om te bepalen, of hier werkelijk één verbinding was geisoleerd, werd 5 g ruw dihydro-β-jonylammoniumchloride met smp. 195 – 198°C (verkregen door de vrije base quantitatief in HCl-zout om te zetten) omgekristalliseerd uit 100 ml methylaethylketon. Dit leverde 4,8 g product met smp. 218 – 218,5°C. Nogmaals omkristalliseren uit methylaethylketon gaf geen verhoging van het smeltpunt meer. Omkristalliseren van 1 g van dit product uit 30 ml aethylacetaat levert 0,95 g stof met smp. 218 – 219°C.
Conclusie: In tegenstelling tot het dihydro-α-jonylamine en het tetrahydrojonylamine blijkt dus het dihydro-β-jonylamine niet uit meer dan een racemaat te bestaan.

b) Door reductie van β-jononoxime met Na en alcohol. Voor de bereiding van β-jononoxime zie 1, a.
120 g (0,58 mol) β-jononoxime wordt opgelost in 2 l abs. alcohol en deze oplossing verwarmd tot koken. Dan wordt zo snel 190 g (8,3 mol) Na in stukjes toegevoegd, dat de opl. blijft koken (duur van de toevoeging is 1,5 uur). Na 1 uur staan wordt opnieuw verhit tot koken en in een half uur nog 30 g (1,3 mol) Na toegevoegd. Er wordt vervolgens 3 uur gekookt om alle Na op te lossen. Na even afkoelen wordt 500 ml H_2O toegevoegd en daarna wordt onder koelen met water gec. HCl-opl. toegevoegd tot de opl. zuur is t.o.v. congo-rood. Dit is het geval nadat 800 ml gec. HCl-opl. is toegevoegd. Na afkoelen wordt het ontstane neerslag afgezogen en het filtraat ingedampt tot er opnieuw kristallen gevormd worden. Het afgezogen neerslag wordt dan weer aan het destillatie residu toegevoegd en het geheel wordt opgelost in 1,5 l water. Deze oplossing wordt aangezuurd met gec. HCl-opl. en daarna geschud met 400 ml aether. Er vormen zich 3 lagen: een waterlaag, een „olie"-laag en een aetherlaag. De waterlaag wordt afgescheiden en 3x met aether uitgewassen. Vervolgens wordt de waterlaag alkalisch gemaakt met 50% NaOH-opl. en 3x met aether geextraheerd. Deze oplossing in aether wordt met Na_2SO_4 gedroogd (A). Daarna wordt de „olie"-laag afgescheiden en 3x met aether uitgewassen. De „olie"-laag wordt vervolgens alkalisch gemaakt met 50% NaOH-opl. en 4x met aether geëxtraheerd. Deze oplossing in aether wordt met Na_2SO_4 gedroogd (B). A en B worden verenigd, gefiltreerd, de aether wordt verdampt en het residu (85,4 g lichtbruine olie) nog eens gedroogd met vaste NaOH. Na afschenken van de NaOH wordt het residu in vacuo gedestilleerd. Kpt. 120 – 125°C/10 mm. Aeq. gew. 195 (berekend 195). Opbrengst 76,9 g (67%).

Bereiding van het zoutzure zout
Aan een oplossing van 6 g amine in 20 ml abs. alcohol wordt 8 g alcoholische HCl-opl., die 0,14 g HCl per gram bevat, toegevoegd. Vervolgens wordt hieraan toegevoegd 50 ml abs. aether. De oplossing wordt in de ijskast geplaatst. Het ontstane neerslag wordt afgezogen, gewassen met abs. aether en gedroogd. Smp. 219 – 220°C.
Analyse: gev. C 67,45% H 11,00% N 5,92%
ber. C 67,40% H 11,24% N 6,04%
Opbrengst. 2,8 g (39%).

4) *1-methyl-3-(2',2',6'-trimethylcyclohexyl)propylamine*
Tetrahydro(β)jonylamine
a) Een oplossing van 1,2 g dihydro-β-jonylamine in een mengsel van 25 ml alcohol en 3,2 ml 2N HCl-opl. wordt gevoegd bij een Pd katalysator (verkregen door 60 ml Pd Cl_2-opl., die 10 mg Pd Cl_2 per ml 0,1 N HCl bevat, te hydrogeneren en het water af te schenken). Er wordt gehydrogeneerd tot geen H_2 meer wordt opgenomen. Het reactiemengsel wordt afgezogen en het filtraat in vacuo ingedampt. Aan het residu wordt abs. aether toegevoegd en het ontstane neerslag wordt afgezogen en met abs. aether gewassen. Smp. 185 – 186,5°C. Cl-geh. 15,3% (berekend 15,2%).
Analyse: gev. C 66,55% en 65,79% H 11,92% en 11,68% N 5,82%
ber. C 66,80% H 12,00% N 6,00%
Opbrengst 0,7 g (50%).
Omkristalliseren uit methylaethylketon geeft een product met smp. 188 – 189°C.
Analyse: gev. C 66,82% H 11,57% N 6,06%
ber. C 66,80% H 12,00% N 6,00%

b) 10 g dihydro-β-jonylamine, opgelost in 50 ml abs. alc., wordt gevoegd bij een suspensie van 100 mg Pt in 50 ml abs. alc. en 5 ml geo. HCl-opl. Vervolgens wordt gehydrogeneerd. Er wordt 1180 ml H_2 opgenomen. Het reactiemengsel wordt gefiltreerd en de alcohol verdampt. Er ontstaat een vast residu, dat in 100 ml H_2O wordt opgelost. De oplossing in water wordt met 10 ml 50% NaOH opl. alkalisch gemaakt en 3x met 100 ml aether geëxtraheerd. Na het drogen van de oplossing in aether met Na_2SO_4, wordt gefiltreerd, de aether verdampt en het residu in vacuo gedestilleerd. Kpt. 92 – 93°C/1,2 mm. Aeq. gew. 200 (berekend 197). Opbrengst 8,5 g (84%).

Bereiding van het zoutzure zout
In een oplossing van 4 g tetrahydro (β) jonylamine in 30 ml aether wordt HCl gas geleid tot zure reactie. Na afzuigen en drogen wordt 4 g HCl-zout verkregen met smp. 218 – 219°C. Omkristalliseren uit 40 ml methylaethylketon levert 3,8 g product met smp. 218 – 218,5°C. 1 g van dit product levert na omkristalliseren uit 40 ml aethylacetaat 1 g stof met smp. 219 – 219,5°C. Een mengsmp. van dit product met dihydro-β-jonylammoniumchloride van smp. 218 – 219°C leverde op: 211 – 213°C; er was dus duidelijk depressie. Een mengsmp. met het onder a) beschreven tetrahydro(β)

jonylammoniumchloride leverde op: 201 – 204°C, er was dus geen depressie aan te tonen.

Bereiding van het pikraat
1 g tetrahydro(β)jonylamine wordt omgezet in het pikraat. Dit levert 1,8 g stof met smp. 175 – 176°C. Omkristallisatie uit 50% alc. gaf geen verandering van het smp.

c) Tetrahydro(α)jonylamine
4 g dihydro-α-jonylamine wordt opgelost in 75 ml abs. alc. en 4 ml gec. HCl. Deze oplossing wordt gevoegd bij een suspensie van 75 mg Pt in 25 ml abs. alc. Vervolgens wordt gehydrogeneerd. De H_2-opname bedraagt 480 ml. Na afzuigen van het reactiemengsel en verdampen van de alcohol, wordt een kristallijne stof verkregen, die met 100 ml abs. aether wordt uitgewassen. De opbrengst was 4,3 g met smp. 194 – 195°C. Omkristalliseren uit 25 ml methylaethylketon geeft 4 g stof met smp. 194 – 195°C. Omkristallisatie van 1 g van deze stof uit 40 ml aethylacetaat gaf 0,9 g product met smp. 194 – 195°C. Een mengsmp. van dit product met het onder b) beschreven tetrahydro(β)jonylammoniumchloride van smp. 219 – 219,5°C, gaf: 210 – 212°C; depressie was dus niet aan te tonen. Een mengsmp. met het onder a) beschreven tetrahydro(β)jonylammoniumchloride werd: 191 – 194°C; depressie was dus niet aan te tonen.

Bereiding van het pikraat
1 g tetrahydro(α)jonylamine wordt in het pikraat omgezet. Dit levert 1,9 g stof met smp. 167 – 169°C. Omkristallisatie uit 50% alc. geeft een smp. van 170 – 171°C en een tweede maal omkristalliseren brengt het smp. op 169 – 170°C. Het mengsmp. van deze verbinding met die van tetrahydro(β) jonylammoniumpikraat werd: 169 – 170°C. Het is dus niet duidelijk, of depressie optreedt *).

5) *1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenylamine*
Tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan I,2, uitgaande van ψ-jonon en ammonia. Kpt. 110 – 113°C/1 mm. Aeq. gew. 207 (berekend 197). Opbrengst 71%.

II A. SECUNDAIRE α-JONYLAMINEN EN DIHYDRO-α-JONYLAMINEN
1) *N,1-dimethyl-3-(2',6',6'-trimethyl-Δ^2-cyclohexenyl)-Δ^2-propenylamine*
N-methyl-α-jonylamine
a) N-formyl-N-methyl-α-jonylamine
Onder koelen wordt aan 440 g 85% mierenzuuropl. 180 g 35% CH_3NH_2-opl. toegevoegd en vervolgens 110 g α-jonon. Dit mengsel wordt gekookt en gelijktijdig wordt langzaam water afgedestilleerd. Na 7,5 uur koken is 375 ml water en 20 ml α-jonon overgedestilleerd. Het residu wordt met

*) De op drie manieren verkregen tetrahydrojonylammoniumchloriden kunnen verschillende stereo-isomeren zijn. Dit wordt in hoofdstuk III nader besproken.

400 ml water verdund en 3 x met 100 ml petroleum aether geëxtraheerd. De zo verkregen oplossing in petroleumaether wordt uitgewassen met water, vervolgens 2 x 100 ml 5% $NaHCO_3$-opl. en 3 x 100 ml H_2O. De oplossing in petroleum aether wordt gedroogd met Na_2SO_4 en gefiltreerd. De petroleum aether wordt verdampt en het residu wordt in vacuo gefractioneerd. Kpt. 164 – 174°C/4 mm. N-geh. 5,5 en 5,6% (berekend 5,96%*) Opbrengst 21 g. Een groot gedeelte van de α-jonon wordt onveranderd teruggewonnen.

b) N-methyl-α-jonylamine
10 g N-formyl-N-methyl-α-jonylamine wordt met 60 ml 5N zoutzuur 2 uur gekookt. Het reactiemengsel wordt hierna verdund met 47 ml H_2O en 36 ml alcohol. De zo verkregen opl. wordt 3 x met 30 ml petroleum aether uitgeschud. Vervolgens wordt de waterlaag alkalisch gemaakt met 50% NaOH-opl. en 3x met 40 ml petroleum aether geëxtraheerd. De oplossing in petroleum aether wordt met Na_2SO_4 gedroogd, gefiltreerd en de petroleum aether in vacuo bij kamertemp. verdampt. Het residu [8,5 g met een aeq. gew. 281 (berekend 207)] wordt in vacuo gedestilleerd. Kpt. 96 – 103°C/ 2,3 – 2,5 mm. Aeq. gew. 204 (berekend 207). Opbrengst 1,3 g (15%).

2) *N,1-dimethyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{2'}$-cyclohexenyl) propylamine*
N-methyl-dihydro-α-jonylamine
Aan een suspensie van 200 mg Pt-katalysator in 100 ml alcohol wordt toegevoegd een opl. van 19,2 g α-jonon en 32 g 36% CH_3NH_2-opl. in 100 ml alcohol. Dit reactiemengsel wordt gehydrogeneerd tot 2 mol H_2 is opgenomen. Vervolgens wordt het reactiemengsel gefiltreerd en aan het filtraat wordt 200 ml 2N HCl-opl. toegevoegd. De zo verkregen opl. wordt 3x met petroleum aether uitgeschud. De alcohol-waterlaag wordt alkalisch gemaakt met 50% NaOH-opl. en met petroleum aether geëxtraheerd. De oplossing in petroleum aether wordt gedroogd met KOH en gefiltreerd. De petroleum aether wordt verdampt en het residu wordt in vacuo gedestilleerd. Kpt. 142 – 146°C/23 mm. Aeq. gew. 210 (berekend 209). Opbrengst 17 g (81%).

3) *3-methyl-N[1-methyl-3-(2',6',6'-$\Delta^{2'}$-cyclohexenyl)propyl]butylamine*
N-isoamyl-dihydro-α-jonylamine
9,75 g (0,05 mol) dihydro-α-jonylamine en 7,5 g (0,05 mol) isoamylbromide werden in 50 ml abs. alcohol opgelost en het zo verkregen reactiemengsel wordt na 20 uur staan bij kamertemp. een uur gekookt. Vervolgens wordt de alcohol in vacuo verdampt en aan het residu 5 ml methylaethylketon toegevoegd. Het ontstane neerslag wordt afgezogen, gewassen met methylaethylketon en gedroogd. Het neerslag, dat 1,5 g weegt, blijkt het HBr-zout van dihydro-α-jonylamine te zijn [het gevonden Br-geh. is 28,8% (berekend voor dihydro-α-jonylammoniumbromide: 29,0%)]. Van het filtraat wordt het methylaethylketon door destillatie verwijderd en aan het in water opgenomen residu wordt zoveel 50% NaOH-opl. toegevoegd tot het alkalisch reageert. Daarna wordt 3x met aether geëxtraheerd en de oplossing in aether wordt met Na_2SO_4 gedroogd en gefiltreerd. De aether wordt verdampt en het residu wordt in vacuo gefractioneerd. Kpt. 130 – 135°C/

*) De bepaling van het N-geh. werd uitgevoerd volgens Kjeldahl.

3 – 4 mm. Aeq. gew. 271 (berekend 265). Opbrengst 4,5 g (34%). Bovendien wordt 2,5 g dihydro-α-jonylamine teruggewonnen. Tesamen met de reeds verkregen 1,5 g HBr-zout werd dus in totaal 37% van de uitgangsstof teruggewonnen.

4) *N,N-diaethyl-N'-[1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-Δ²'-cyclohexenyl)propyl]aethyleendiamine*
N-(β-diaethylaminoaethyl) dihydro-α-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van α-jonon en β-diaethylaminoaethylamine; echter werd hier het reactiemengsel na de hydrogenering afgezogen, de alcohol verdampt en het residu in vacuo gedestilleerd, kpt. 160 – 162°C/2,5 mm. Aeq. gew. 151,5 (berekend 147). Opbrengst 98%.

5) *N-(1-methyl-2-phenylaethyl)-1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-Δ²'-cyclohexenyl) propylamine*
N-phenylisopropyl-dihydro-α-jonylamine
Bereiding analoog aan II, 4, uitgaande van α-jonon en phenylisopropylamine. Kpt. 180 – 182°C/2,5 mm. Aeq. gew. 313 (berekend 313). Opbrengst 68%.

6) *N-(2-furylmethyl)-1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-Δ²'-cyclohexenyl) propylamine*
N-furfuryl-dihydro-α-jonylamine
Een oplossing van 10 g (0,05 mol) dihydro-α-jonylamine en 5 g (0,05 mol) furfural in 200 ml abs. alcohol wordt door middel van Pt-katalysator gehydrogeneerd bij gewone temp. en druk. Als de H_2-opname 1150 ml bedraagt (dit is de theor. benodigde hoeveelheid voor 1 mol), wordt de hydrogenering stopgezet. Het reactiemengsel wordt gefiltreerd en aan het filtraat wordt 50 ml 2N HCl-opl. en 250 ml H_2O toegevoegd. De zo verkregen opl. wordt tweemaal met 50 ml petroleun aether gewassen. Vervolgens wordt de alcohol-waterlaag alkalisch gemaakt met 50% NaOH-opl. en 1x met 100 en daarna 2x met 75 ml petroleum aether geëxtraheerd. De oplossing in petroleum aether wordt gedroogd met Na_2SO_4, gefiltreerd en de petroleum aether verdampt. Het residu, dat 12 g weegt, wordt in vacuo gedestilleerd. Kpt. 116 – 118 – 120°C/0,02 mm. Aeq. gew. 278 (berekend 275). Opbrengst 10,5 g (76%).

II B. SECUNDAIRE β-JONYLAMINEN EN DIHYDRO-β-JONYLAMINEN

1) *N,1-dimethyl-3-(2',6',6'-trimethyl-Δ²'-cyclohexenyl)-Δ²-propenylamine*
N-methyl-β-jonylamine
a) N-formyl-N-methyl-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 1a, uitgaande van β-jonon, 85 procentige HCOOH-opl. en 35 procentige CH_3NH_2-opl. Kpt. 161 – 163°C/1,2 mm.
Analyse: gev. C 75,72% H 10,51% N 5,66%
ber. C 76,59% H 10,63% N 5,95%

b) N-methyl-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 1 b, uitgaande van de formylverbinding. Kpt. 112 – 130°C/8 – 9 mm. Aeq. gew. 205 (berekend 207).
Analyse: gev. C 78,46% H 12,44% N 6,23%
ber. C 81,15% H 12,07% N 6,76%
Mol. gew. 216 en 223 (berekend 297) *). Opbrengst 12%.
De stof heeft een lang kooktraject en er beginnen spoedig nevels in de destillatiekolf op te treden, zodat de destillatie moet worden afgebroken. Ook uit de analyse blijkt, dat de stof niet zuiver is. De Leuckart reactie blijkt dus een slechte methode om jonylaminen te bereiden, althans waar het de niet gehydrogeneerde verbindingen betreft.

2) *N,1-dimethyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)propylamine*
N-methyl-dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van β-jonon en methylamine-opl. Kpt. 112 – 115°C/1 – 2 mm. Aeq. gew. 209 (berekend 209). Opbrengst 92%.

3) *N-aethyl-1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)propylamine*
N-aethyl-dihydro-β-jonylamine
a) Bereiding analoog aan IIa, 2, uitgaande van β-jonon en aethylamineopl. Kpt. 134 – 135°C/10 mm. Aeq. gew. 226 (berekend 223). Opbrengst 90%.
b) Door reductie van de acetylverbinding van dihydro-β-jonylamine met $LiAlH_4$.

a) N-acetyl-dihydro-β-jonylamine
12,5 g dihydro-β-jonylamine wordt met 42 ml azijnzuuranhydride overgoten. Het mengsel wordt warm. Het wordt een half uur in het stoombad op 90°C gehouden en tenslotte 5 min. gekookt. Het reactiemengsel wordt uitgegoten in 450 ml water en achtereenvolgens geëxtraheerd met 250, 150 en 100 ml aether. Deze oplossing in aether wordt met respectievelijk 100 ml 2N NaOH, 100 ml H_2O, 100 ml 2N HCl en 100 ml H_2O gewassen, dan gedroogd met Na_2SO_4, gefiltreerd, de aether verdampt en het residu in vacuo gedestilleerd. Kpt. 169 – 171°C/2,5 mm. Opbrengst 12,5 g (82%).

b) N-aethyl-dihydro-β-jonylamine
9 g (0,038 mol) N-acetyl-dihydro-β-jonylamine wordt opgelost in 150 ml abs. aether en deze opl. gedruppeld bij een suspensie van 2,5 g (0,064 mol) $LiAlH_4$ in 100 ml abs. aether. Tijdens de toevoeging (1,5 uur) en daarna (nog 3,5 uur) wordt het mengsel gekookt en geroerd. Daarna wordt het reactieproduct ontleed door toevoeging van 200 ml natte aether en vervolgens 15 ml water. Dit reactiemengsel bevat een wit neerslag, hetgeen zich uitstekend laat afzuigen. Het filtraat wordt na drogen met Na_2SO_4 gefiltreerd; na verdampen van de aether wordt het residu (8,7 g met een aeq. gew. 390) in vacuo gefractioneerd. Kpt. 115 – 118°C/1 mm.

*) Dit moleculaire gewicht werd bepaald door de Heer P.J. Hubers (microanalytische afdeling van het organisch chemisch laboratorium der Gemeentelijke Universiteit te Amsterdam) uit de moleculaire vriespuntsverlaging in kamfer.

Aeq. gew. 230 (berekend 223). Opbrengst 4,5 g (55%). Bovendien werd bij de destillatie 28% van het uitgangsproduct verkregen. Door de reactietijd te verlengen bleek later, dat bij deze reductie vrijwel quantitatieve opbrengsten kunnen worden verkregen.

4) *N-isopropyl-1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl) propylamine*
N-isopropyl-dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van β-jonon en isopropylamine. Kpt.: 138 – 139°C/9 mm. Aeq. gew. 236 (berekend 237). Opbrengst 72%.

5) *N-[1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl) propyl]n-butylamine*
N-n-butyl-dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van β-jonon en n-butylamine. Kpt. 160 – 161°C/10 mm. Aeq. gew. 253 (berekend 251). Opbrengst 95%.

6) *1,1'-dimethyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)di-n-propylamine*
N-sec.butyl-dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 6, uitgaande van dihydro-β-jonylamine en methylaethylketon. Echter werd hier het reactiemengsel na de hydrogenering afgezogen, de alcohol verdampt en het residu in vacuo gedestilleerd. Kpt.: 120 – 124°C/3 mm. Aeq. gew. 245 (berekend 251).
Analyse: gev. C 81,23% H 13,38% N 5,78%
ber. C 81,27% H 13,15% N 5,58%
Opbrengst 80%.

7) *N-[1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl) propyl]-3-methylbutylamine*
N-isoamyl-dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van β-jonon en isoamylamine. Kpt.: 164 – 167°C/10 mm. Aeq. gew. 267 (berekend 265). Opbrengst 75%.

8) *N-[1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)propyl]1,3-dimethylbutylamine*
N-(1,3-dimethylbutyl) dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van β-jonon en 1,3-dimethylbutylamine. Kpt.: 144 – 146°C/1 mm. Aeq. gew. 282 (berekend 279). Opbrengst 50%.

9) *N-2-hydroxyaethyl-1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl) propylamine*
N-β-hydroxyaethyl-dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van β-jonon en aethanolamine Kpt. 174 – 175°C/15 mm. Aeq. gew. 237 (berekend 239). Opbrengst 50%.

10) *N,N-diaethyl-N'-[1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)-propyl]aethyleendiamine*
N-(β-diaethylaminoaethyl)dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van β-jonon en β-diaethylaminoaethylamine. Kpt.: 118 – 120°C/0,1 mm. Aeq. gew. 150 (berekend 147) Opbrengst 64%.

11) *N-[1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl) propyl] cyclohexylamine*
N-cyclohexyl-dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van β-jonon en cyclohexylamine. Kpt. 150 – 151°C/2 mm. Aeq. gew. 280 (berekend 277). Opbrengst 65%.

12) *N-[1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)propyl]-3,3,5-trimethylcyclohexylamine*
N-3,3,5-trimethylcyclohexyl-dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 6, uitgaande van dihydro-β-jonylamine en isophoron. Kpt. 177 – 178°C/2 mm. Aeq. gew. 319 (berekend 319) Opbrengst 45%.

13) *N,N-bis-[1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)propyl] amine*
N,N-bis-dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 2 of IIA, 6, uitgaande van dihydro-β-jonylamine en β-jonon. Kpt. 224 – 226°C/1 mm. Aeq. gew. 373 (berekend 373). Opbrengst 51%.

14) *N,N'-bis-[1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl) propyl] hexamethyleendiamine*
N,N'-bis-dihydro-β-jonyl-hexamethyleendiamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van β-jonon en hexamethyleendiamine. Aeq. gew. 240 (berekend 236). Opbrengst 99%.
Bereiding van het dihydrochloride.
0,8 g van het amine wordt opgelost in enkele ml alcohol en geneutraliseerd met alc. HCl-opl. tot zure reactie op methylrood. Aan deze oplossing worden enkele ml abs. aether en vervolgens enkele ml petroleum aether toegevoegd. Er scheidt zich een taaie olie af. Deze olie wordt afgezonderd en gedroogd aan de lucht, waarbij de stof langzaam kristalliseert. De verkregen kristallen worden uit aceton omgekristalliseerd. Smp. 168 – 170°C (sintert bij 160°C). Cl-geh.. 13,0% (berekend 13,0%).
Analyse: gev. C 69,32% H 11,32%
ber. C 70,50% H 11,39%

15) *N-2-phenylaethyl-1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl) propylamine*
N-phenylaethyl-dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van β-jonon en β-phenylaethylamine. Kpt. 184 – 185°C/3 mm. Aeq. gew. 297 (berekend 299). Opbrengst 78%.

16) *N-(1-methyl-2-phenylaethyl)-1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)propylamine*
N-phenylisopropyl-dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van β-jonon en phenylisopropylamine. Kpt. 174 – 175°C/1,3 mm. Aeq. gew. 312 (berekend 313). Opbrengst 62%.

17) *1,1'-dimethyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)-3'-(4''-methoxyphenyl)di-n-propylamine*
N-p-methoxyphenylsec.butyl-dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 6, uitgaande van dihydro-β-jonylamine en anisalaceton. Kpt. 218 – 228°C/0,5 mm. Aeq. gew. 346 (berekend 357). Opbrengst 40%.

18) *N-(2-furylmethyl)-1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)propylamine*
N-furfuryl-dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 6, uitgaande van dihydro-β-jonylamine en furfural. Kpt. 158 – 161°C/1,8 mm. Aeq. gew. 273 (berekend 275). Opbrengst 75%.

19) *N-[1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)propyl]-2-aminopyridine*
N-2-pyridyl-dihydro-β-jonylamine
60 g (0,3 mol) dihydro-β-jonylamine wordt in 250 ml droge tolueen met 8 g (0,345 mol) $LiNH_2$ 50 uur onder roeren gekookt. Tijdens de reactie ontwijkt ammoniak. Hieraan wordt 24 g (0,15 mol) 2-broompyridine toegevoegd en het reactiemengsel 45 uur onder roeren gekookt. De tolueenopl. wordt dan 3 x met 100 ml H_2O gewassen. De tolueen opl. wordt met Na_2SO_4 gedroogd en gefiltreerd. De tolueen wordt afgedestilleerd en het residu wordt in vacuo gedestilleerd. Kpt. 182 – 190°C/3 mm. Aeq. gew. 350 (berekend 275). Opbrengst 17,5 g (43%). Opnieuw in vacuo gedestilleerd. Kpt. 180°C/0,5 mm. Aeq. gew. 285 (berekend 275). Opbrengst 8 g (20%).

II C. SECUNDAIRE TETRAHYDRO(β)JONYLAMINEN

1) *N,1-dimethyl-3-(2',2',6'-trimethylcyclohexyl)propylamine*
N-methyl-tetrahydro(β)jonylamine
a) N-formyl-N-methyl-tetrahydro(β)jonylamine
Aan 18 g (0,21 mol) 36% methylamine-opl. wordt langzaam onder koelen 44 g (0,81 mol) 85% mierenzuuropl. toegevoegd. Hierbij wordt gebracht 10 g (0,05 mol) tetrahydro(β)jonon Er ontstaan twee lagen. Het mengsel wordt gekookt en in een uur ongeveer 30 ml vloeistof afgedestilleerd met kpt. 108 – 111°C. De resterende oplossing is dan homogeen en helder lichtbruin geworden. Nu wordt nog 10 uur gekookt en wel zo, dat er zo nu en dan een druppel overdestilleert. De CO_2-ontwikkeling is na deze 10 uur vrijwel opgehouden. Het destillaat weegt dan in totaal 43,5 g, het residu 21,5 g. Bij het residu wordt 25 ml water gevoegd en de zo verkregen oplossing

uitgeschud met petroleum aether. De oplossing in petroleum aether wordt gewassen met $NaHCO_3$-opl. en gedroogd met Na_2SO_4. Na afdestilleren van de petroleum aether resulteert 9,5 g residu, hetgeen in vacuo wordt gedestilleerd. Kpt. 166 – *173 – 176* – 180°C/2 mm. Opbrengst 8,3 g (77%).

b) N-methyl-tetrahydro(β)jonylamine
Bij 5,2 g (0,22 mol) N-formyl-N-methyl-tetrahydro(β)jonylamine wordt 15 ml gec. HCl en 15 ml water gevoegd. Dit mengsel wordt 50 min. gekookt en dan met 40 ml water verdund. Bij toevoeging van 40 ml petroleum aether ontstaan 3 lagen. Er wordt daarom 25 ml alcohol toegevoegd, waarop 2 lagen ontstaan. De alcohol-waterlaag wordt 3 x met petroleum aether uitgeschud, alkalisch gemaakt met 18 ml 50% NaOH-opl. en de zich afscheidende olie in 15 ml petroleum aether opgenomen. Deze oplossing wordt gedroogd met NaOH en Na_2SO_4 en na afdestilleren van de petroleum aether wordt het residu [3 g (64%) met aeq. gew. 219 (berekend 211)] in vacuo gedestilleerd. Kpt. 124 – *126 – 127*°C/10 mm. Aeq. gew. 211 (ber. 211).

2) *1,1'-dimethyl-3-(2',2',6'-trimethylcyclohexyl)di-n-propylamine*
N-sec.butyl-tetrahydro(β)jonylamine
Aan een suspensie van 400 mg Pt-katalysator in 25 ml abs. alcohol wordt toegevoegd een opl. van 5 g (0,02 mol) N-sec.butyl-dihydro-β-jonylamine in 25 ml abs. alcohol + 2 ml gec. HCl-opl. Er wordt gehydrogeneerd bij gewone temp. en druk. Als 380 ml H_2 is opgenomen, wordt nog eens een suspensie van 200 mg Pt-katalysator in 25 ml abs. alcohol toegevoegd. Totaal wordt 445 ml H_2 opgenomen (theoretisch benodigde hoeveelheid 460 ml). Het reactiemengsel wordt afgezogen en de alc. in vacuo verdampt. Er resteert een taaie olie, die na drogen met abs. alcohol + abs. benzeen en afdestilleren hiervan kristalliseert. Opbrengst quantitatief. Smp. 92 – 96°C (sinteren bij 88°C). Na kristallisatie uit methylaethylketon wordt één van de isomeren zuiver verkregen met Cl-geh. 12,5% (berekend 12,3%) (smp. 130 – 132°C).
Analyse: gev. C 69,73% H 12,32% N 4,91%
ber. C 70,47% H 12,43% N 4,84%

3) *1,1'-dimethyl-3-(2',2',6'-trimethylcyclohexyl)-3'-(4''-methoxyphenyl) di-n-propylamine*
N-(p-methoxyphenylsec.butyl)tetrahydro(β)jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 6, uitgaande van dihydro-β-jonylamine en anisalaceton. Echter wordt hier doorgehydrogeneerd tot 3 mol H_2 is opgenomen. Kpt. 220-223°C/0,5 mm. Aeq. gew. 362 (berekend 359). Methoxylgehalte 8,95 en 9,0% (berekend 8,63%) *). Opbrengst 54%.

*) Het methoxylgeh. werd bepaald volgens de methode van Zeissel door de analytische afdeling van het Centraal Laboratorium der N.V. Philips-Roxane.

4) *1,1'-dimethyl-3-(2',2',6'-trimethylcyclohexyl)-3'-(4"-hydroxyphenyl) di-n-propylamine*
N-(p-hydroxyphenyl-sec.butyl)tetrahydro(β)jonylamine
12,5 g N(p-methoxy-phenylsec.butyl)tetrahydro(β)jonylamine wordt 8 uur gekookt met 50 ml 48% HBr-opl. en het mengsel warm op een petri-schaal uitgegoten. De harde kristallen worden na enige tijd afgescheiden, gepoederd en 2 x met water gewassen. Smp. 84 – 87°C. Br-geh. 19,3% (berekend 18,8%). Methoxylgehalte 0%. Opbrengst 85%.

5) *N-[1-methyl-3-(2',2',6'-trimethylcyclohexyl)propyl]-2-aminopyridine*
N-2-pyridyl-tetrahydro(β)jonylamine
a) Tetrahydro(β)jonol [9,10,11,12]
β-jonon wordt met Pt-katalysator gehydrogeneerd tot tetrahydro(β)jonon en bevat dan ongeveer 90% keton. Dit keton wordt met $LiAlH_4$ (1,2 mol op 1 mol keton) 1 uur onder roeren in abs. aether gekookt. Het reactiecomplex wordt met water ontleed. Na afzuigen wordt de opl. in aether met Na_2SO_4 gedroogd, gefiltreerd en de aether verdampt. Het residu wordt in vacuo gedestilleerd. Kpt. 116 – 117°C/3,5 mm. $N_D^{22} = 1,4759$. De stof bevatte geen keton meer. Opbrengst 90%.

b) Tetrahydro(β)jonylbromide [9,11]
Door tetrahydro-β-jonol wordt 5 uur lang bij een temp. van 120 tot 130°C droog HBr geleid. Het reactiemengsel wordt opgelost in petroleum aether en 2 x gewassen met gec. H_2SO_4 en daarna 3 x met water. De opl. in petroleum aether wordt gedroogd met Na_2SO_4. Na filtreren en verdampen van de petroleum aether wordt het residu in vacuo gedestilleerd. Kpt. 135 – 138°C/7 mm. $N_D^{22} = 1,4900$. Br-geh. 30,40% (berekend 30,65%) *). Opbrengst 65%.

c) N-2-pyridyl-tetrahydro(β)jonylamine
5 g (0,22 mol) $LiNH_2$ en 20 g (0,22 mol) 2-amino-pyridine worden in 50 ml droge tolueen 6 uur onder roeren gekookt. Hieraan wordt dan 26 g (0,1 mol) tetrahydro(β)jonylbromide en 50 ml droge tolueen toegevoegd en dit mengsel wordt 40 uur onder roeren in een oliebad op 130°C gehouden. Er vormt zich een flink neerslag. Het reactiemengsel wordt 3 x met 50 ml water gewassen en deze gecombineerde waterlagen worden 3 x met 30 ml aether geëxtraheerd. De aetherextracten worden bij de tolueenlaag gevoegd, gedroogd met Na_2SO_4, het oplosmiddel verdampt en het residu in vacuo gedestilleerd. Kpt. 175 – 178°C/2,5 mm. Aeq. gew. 300 (berekend 274). Opbrengst 6,5 g (24%). Nogmaals gedestilleerd. Kpt. 132 – 134°C/0,03 – 0,04 mm. Aeq. gew. 273 (ber. 274). Opbrengst 3,8 g (15%).

*) Het broomgeh. werd bepaald volgens de methode van Stephanow door de analytische afdeling van het Centraal Laboratorium der N.V. Philips-Roxane.

II D. SECUNDAIRE TETRAHYDRO-ψ-JONYLAMINEN

1) *N,1,5,9-tetramethyl-Δ-decenylamine*
N-methyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van ψ-jonon en methylamine-opl. Hier wordt echter eerst ψ-jonon gehydrogeneerd tot 2 mol H_2 is opgenomen en dan wordt het amine toegevoegd en weer gehydrogeneerd tot nog 1 mol H_2 is opgenomen. Kpt. 116 – 120°C/1 mm. Aeq. gew. 218 (berekend 211). Opbrengst 91%. Nogmaals destilleren geeft aeq. gew. 211 (berekend 211).

2) *N-aethyl-1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenylamine*
N-aethyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IID, 1, uitgaande van ψ-jonon en aethylamine. Kpt. 159 – 160°C/20 mm. Aeq. gew. 230 (berekend 225). Opbrengst 87%.

3) *N-isopropyl-1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenylamine*
N-isopropyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IID, 1, uitgaande van ψ-jonon en isopropylamine. Kpt. 122 – 124°C/1,5 mm. Aeq. gew. 243 (berekend 239). Opbrengst 75%.

4) *N-3'-methylbutyl-1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenylamine*
N-isoamyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IID, 1, uitgaande van ψ-jonon en isoamylamine. Kpt. 145 – 149°C/0,5 mm. Aeq. gew. 271 (berekend 267). Opbrengst 83%.

5) *N,N-dimethyl-N'-(1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenyl)propyleendiamine*
N-γ-dimethylaminopropyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IID, 1, uitgaande van ψ-jonon en γ-dimethylaminopropylamine. De derde benodigde mol H_2 werd slechts voor 88% opgenomen, toen stopte de H_2-opname. Kpt. 150 – 152°C/1,4 mm. Aeq. gew. 144 (berekend 141). Opbrengst 63%.

6) *N,N-diaethyl-N'-(1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenyl)aethyleendiamine*
N-β-diaethylaminoaethyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IID, 1, uitgaande van ψ-jonon en β-diaethylaminoaethylamine. De derde benodigde mol H_2 werd slechts voor 73% opgenomen, toen stopte de H_2-opname. Kpt. 143 – 145°C/0,5 – 1 mm. Aeq. gew. 144 (berekend 148). Opbrengst 50%.

7) *N-(1-methyl-2-phenylaethyl)1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenylamine*
N-phenylisopropyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IID, 1, uitgaande van ψ-jonon en phenylisopropylamine. Kpt. 196°C/1 mm. Aeq. gew. 316 (berekend 315). Opbrengst 55%.

II E. SECUNDAIRE HEXAHYDRO-ψ-JONYLAMINEN

1) *N-1,5,9-tetramethyldecylamine*
N-methyl-hexahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IIC, 2, uitgaande van de tetrahydroverbinding.

Geisoleerd als HCl-zout. Cl-geh. 13,9% (berekend 14,2%). Opbrengst quantitatief.

2) *N-(3-methylbutyl)-1,5,9-trimethyldecylamine*
N-isoamyl-hexahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IID, 1, uitgaande van ψ-jonon en isoamylamine. Hier wordt echter na toevoeging van het amine nog 2 mol H_2 opgenonen. Kpt. 140°C/0,5 mm. Aeq. gew. 263 (berekend 269). Opbrengst 52%.

3) *N-(1-methyl-2-phenylaethyl)-1,5,9-trimethyldecylamine*
N-phenylisopropyl-hexahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IIE, 2, uitgaande van ψ-jonon en phenylisopropyl amine. Kpt. 186°C/0,8 mm. Aeq. gew. 319 (berekend 317). Opbrengst 57%.

III A. TERTIAIRE DIHYDRO-β-JONYLAMINEN EN TETRAHYDRO(β)JONYLAMINEN
1) *N,N,1-trimethyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)propylamine*
N,N-dimethyl-dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van β-jonon en dimethylamine. Hier wordt 2 mol amine op 1 mol jonon gebruikt. Na 2 mol H_2-opname wordt voor ruim 90% neutrale stof teruggewonnen. Deze stof bestaat voor 70% uit het keton, als aangenomen wordt dat tetrahydrojonon en dihydrojonol zijn ontstaan. Kpt. 127 – 128°C/11 mm. Aeq. gew. 229 (berekend 223).
Analyse: gev. C 80,55% H 13,30% N 6,16%
C 80,45% H 13,29% N 6,17%
ber. C 80,75% H 13,01% N 6,28%
Opbrengst 8%.

2) *N-methyl-N-[1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)propyl]-3-methylbutylamine*
N-methyl-N-isoamyl-dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 3, uitgaande van N-methyl-dihydro-β-jonylamine en isoamylbromide. Kpt. 145 – 149°C/1 – 1,5 mm. Aeq. gew. 283 (berekend 279). Opbrengst 50%.

3) *N-benzyl-N,1-dimethyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)propylamine*
N-methyl-N-benzyl-dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 3, uitgaande van N-methyldihydro-β-jonylamine en benzylchloride. Kpt. 174 – 175°C/0,5 – 1 mm. Aeq. gew. 295 (berekend 299). Opbrengst 32%.

4) *N,N-diaethyl-1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)propylamine*
N,N-diaethyl-dihydro-β-jonylamine
a) Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van β-jonon en diaethylamine. Hier wordt 1,5 mol amine op 1 mol jonon gebruikt. De hydrogenering wordt uitgevoerd bij 70°C. De hydrogenering stopt als 1,4 mol H_2 is opgenomen. Kpt. 114 – 116°C/0,5 – 1 mm. Aeq. gew. 270 (berekend 251). Opbrengst 6% HCl-zout. Cl-geh. 12,3% (berekend 12,4%).

Analyse: gev. C 68,21% H 11,82% N 5,14%
ber. C 70,95% H 11,82% N 4,87%
De bereidingsmethode via de reductieve alkylering blijkt dus ter bereiding van tertiaire aminen niet geschikt. In lage opbrengst wordt een onzuiver product verkregen. Ook hydrogenering met Raney-nikkel bij hoge temp. en druk leidt niet tot het gewenste resultaat.

b) Door reductie van de acetylverbinding met $LiAlH_4$. Bereiding analoog aan IIB, 3b. Kpt. 108 - 109 C/1,4 mm. Aeq. gew. 250 (berekend 251). Opbrengst 64%.

5) *N-aethyl-N-(1-methyl-2-phenylaethyl)-1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-Δ''-cyclohexenyl)propylamine*
N-aethyl-N-phenylisopropyl-dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeenkomstige acetylverbinding. Kpt. 182 - 183°C/0,02 - 0,03 mm. Aeq. gew. 342 (berekend 341). Opbrengst 90%.

6) *N-[1-methyl-3-(2',2',6'-trimethylcyclohexyl)propyl]piperidine*
N-tetrahydro(β)jonyl-piperidine
32,6 g (0,125 mol) tetrahydro(β)jonylbromide wordt met 40 ml piperidine anderhalf uur gekookt. Na afkoelen wordt het reactiemengsel afgezogen en het neerslag 2x met 30 ml droge aether gewassen. Het neerslag weegt 14 g en heeft aeq. gew. 168 (berekend voor piperidiniumbromide: 166). Van het filtraat wordt de aether afgedestilleerd en het residu opnieuw 5 uur gekookt. Na afkoelen en afzuigen wordt opnieuw 4 g piperidniumbromide geisoleerd. Na verdampen van de aether uit het filtraat wordt het residu in vacuo gedestilleerd. Kpt. 118 - 119°C/0,5 mm. Aeq. gew. 265 (berekend 265). Opbrengst 9,5 g (29%).

III B. TERTIAIRE TETRAHYDRO-ψ-JONYLAMINEN

1) *N,N,1,5,9-pentamethyl-Δ⁸-decenylamine*
N,N-dimethyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeenkomstige formylverbinding. Kpt. 98 - 100°C/0,7 mm. Aeq. gew. 228 (berekend 225). Opbrengst 79%.

2) *N-aethyl-N,1,5,9-tetramethyl-Δ⁸-decenylamine*
N-aethyl-N-methyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeenkomstige acetylverbinding. Kpt. 121 - 123°C/0,5-1 mm. Aeq. gew. 243 (berekend 239). Opbrengst 85%.

3) *N-n-propyl-N,1,5,9-tetramethyl-Δ⁸-decenylamine*
N-methyl-N-n-propyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeenkomstige formylverbinding. Kpt. 114 - 115°C/1,0 mm. Aeq. gew. 251 (berekend 253). Opbrengst 83%.

4) *N-isopropyl-N,1,5,9-tetramethyl-Δ^8-decenylamine*
N-methyl-N-isopropyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeenkomstige formylverbinding. Kpt. 103 – 105°C/0,7 mm. Aeq. gew. 253 (berekend 253). Opbrengst 81%.

5) *N,N-diaethyl-1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenylamine*
N,N-diaethyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeenkomstige acetylverbinding. Kpt. 103 – 105°C/0,7 mm. Aeq. gew. 250 (berekend 253). Opbrengst 83%.

6) *N-aethyl-N-n-propyl-1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenylamine*
N-aethyl-N-n-propyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeenkomstige acetylverbinding. Kpt. 108 – 109°C/0,5 mm. Aeq. gew. 266 (berekend 267). Opbrengst 91%.

7) *N-aethyl-N-isopropyl-1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenylamine*
N-aethyl-N-isopropyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeenkomstige acetylverbinding. Kpt. 109 – 112°C/0,8 mm. Aeq. gew. 267 (berekend 267). Opbrengst 78%.

8) *N-aethyl-N-n-butyl-1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenylamine*
N-aethyl-N-n-butyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
a) Bereiding analoog aan IIA, 3, uitgaande van N-aethyl-tetrahydro-ψ-jonylamine en n-butylbromide. Kpt. 156 – 158°C/3,9 mm. Aeq. gew. 273 (berekend 281). Opbrengst 68%.
b) Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeemkomstige butylverbinding. Kpt. 115 – 117°C/0,4 mm. Aeq. gew. 286 (berekend 281). Opbrengst 84%.

9) *N-aethyl-N-(3-methylbutyl)-1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenylamine*
N-aethyl-N-isoamyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeenkomstige acetylverbinding. Kpt. 155 – 159°C/0,5 mm. Aeq. gew. 297 (berekend 295).
Analyse: gev. C 80,96% H 13,72% N 4,64%
ber. C 81,35% H 13,89% N 4,74%
Opbrengst 85%.

10) *N-aethyl-N-(4-methylpentyl)-1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenylamine*
N-aethyl-N-isohexyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeenkomstige isocapropylverbinding. Kpt.: 138 – 140°C/1,1 mm. Aeq. gew. 307 (berekend 309)
Opbrengst 94%.

11) *N-aethyl-N-(1,3-dimethylbutyl)-1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenylamine*
N-aethyl-N-(1,3-dimethylbutyl)tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeenkomstige acetylverbinding. Kpt. 115 – 120°C/0,6 mm. Aeq. gew. 312 (berekend 309). Opbrengst 76%.

12) *N-aethyl-N-(1-methyl-2-phenylaethyl)-1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenylamine*
N-aethyl-N-phenylisopropyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeenkomstige acetylverbinding. Kpt. 150 – 152°C/0,05 mm. Aeq. gew. 344 (berekend 343). Opbrengst 80%.

13) *N,N-di-n-propyl-1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenylamine*
N,N-di-n-propyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeenkomstige propionylverbinding. Kpt. 107 – 109°C/0,3 mm. Aeq. gew. 283 (berekend 281). Opbrengst 90%.

14) *N-n-propyl-N-isopropyl-1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenylamine*
N-n-propyl-N-isopropyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeenkomstige propionylverbinding. Kpt. 118 – 120°C/1,0 mm. Aeq. gew. 278 (berekend 281). Opbrengst 90%.

15) *N-n-propyl-(3-methylbutyl)-1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenylamine*
N-n-propyl-N-isoamyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeenkomstige propionyl verbinding. Kpt. 105 – 108°C/0,03 mm. Aeq. gew. 305 (berekend 309). Opbrengst 80%.

16) *N-n-butyl-N-(3-methylbutyl)-1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenylamine*
N-n-butyl-N-isoamyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeenkomstige butyrylverbinding. Kpt. 152 – 154°C/1,5 mm. Aeq. gew. 323 (berekend 323). Opbrengst 81%.

17) *N-(3-methylbutyl)-N-(4-methylpentyl)-1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenylamine*
N-isoamyl-N-isohexyl-tetrahydro-ψ-jonylamine
Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeenkomstige isocaproylverbinding. Kpt. 164 – 165°C/1,6 mm. Aeq. gew. 350 (berekend 352). Opbrengst 80%.

18) *N-(1,5,9-trimethyl-Δ^8-decenyl)morpholine*
N-tetrahydro-ψ-jonylmorpholine
5,2 g (0,02 mol) tetrahydro-ψ-jonylbromide in 10 ml alcohol wordt met 5,5 g (0,063 mol) morpholine 1 uur op het stoombad gekookt en een nacht bij kamertemperatuur bewaard. Het mengsel wordt vervolgens afgezogen; het neerslag weegt 1,9 gram en heeft aeq. gew. 167 (berekend voor morpholiniumbromide: 168). Aan het filtraat wordt 40 ml alcohol en 30 ml

2N HCl-opl. toegevoegd. De zo verkregen oplossing wordt 1 x met 10 ml en daarna 2 x met 25 ml petroleum aether uitgeschud, alkalisch gemaakt met 5 ml 50% NaOH-opl. en resp. 1x met 20 ml en 1x met 10 ml petroleumaether geëxtraheerd. De zo verkregen oplossing in petroleum aether wordt gedroogd met NaOH, de petroleum aether afgedistilleerd en het residu in vacuo gedestilleerd. Kpt. 157 – 158°C/2 mm. Aeq. gew. 272 (berekend 267). Opbrengst 1,2 g (23%).

III C. TERTIAIRE HEXAHYDRO-ψ-JONYLAMINEN

1) *N,N,1,5,9-pentamethyldecylamine*
N,N-dimethyl-hexahydro-ψ-jonylamine

Bereiding analoog aan IIIB, 18, uitgaande van hexahydro-ψ-jonylbromide en dimethylamine. Kpt.. 130 – 132°C/11 mm. Aeq. gew. 227 (berekend 227). Opbrengst 44%.

2) *N-(1,5,9-trimethyldecyl)-2-methylpiperidine*
N-hexahydro-ψ-jonyl-2-methylpiperidine

Bereiding analoog aan IIIA, 6, uitgaande van hexahydro-ψ-jonylbromide en 2-methylpiperidine. Kpt. 105 – 108°C/0,15 mm. Aeq. gew. 289 (berekend 281). Opbrengst 43%.

IV. KETO-AMINEN VAN β-JONON

1) *1-(N-piperidinomethyl)-4-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)-Δ^3-butenon-2*
1-(N-piperidinomethyl)-β-jonon

15 g (0,075 mol) β-jonon en 3 g (0,1 mol) paraformaldehyde en 12 g (0,1 mol) piperidiniumchloride worden 7 uur gekookt in 150 ml abs. alcohol. Het mengsel wordt heet gefiltreerd, de alcohol in vacuo verdampt en het residu 1x met abs. alcohol-benzeen drooggedampt. Het vaste residu wordt door verschillende kristallisaties uit methylaethylketon gescheiden in het gewenste reactieproduct en het piperidiniumchloride. Tenslotte wordt nog een keer uit water omgekristalliseerd. Smp. 167 – 168°C. Cl-geh. 10,9% (berekend 10,9%).

Analyse: gev. C 70,22% H 9,42% N 4,29%
ber. C 70,05% H 9,83% N 4,30%

2) *1-(N-morpholino-methyl)-4-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)-Δ^3-butenon-2*
1-(N-morpholinomethyl)-β-jonon

Een mengsel van 19,2 g (0,1 mol) β-jonon, 10,3 g (0,11 mol) 35% formaline-opl. en 12,8 g (0,11 mol) morpholiniumchloride wordt in een N_2-atmosfeer onder roeren drie kwartier op een zacht kokend waterbad verwarmd. De oplossing wordt helder en geel gekleurd. Na afkoelen wordt 10 ml aceton toegevoegd en na 2 uur staan wordt het reactie mengsel gefiltreerd en het neerslag gewassen met achtereenvolgens 10 ml H_2O, 10 ml aceton, 10 ml H_2O en 10 ml aceton. Smp. 172 – 173°C. Cl-geh. 10,8% (berekend 10,8%).

Opbrengst 6,7 g. Concentreren van het filtraat levert nog 3,8 g stof op. Totaal 10,5 g (40%).

3) *4-(2',6',6'-trimethyl-3'-dimethylamino-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)-Δ^3-butenon-2*
3'-dimethylamino-β-jonon
(Voor de bereiding van 3'-Br-β-jonon en het bewijs, dat de bromering inderdaad op de 3' plaats gebeurt zie 13).
Aan een opl. van 96 g (0,5 mol) β-jonon in 250 ml absolute tetrachloorkoolstof wordt in een N_2-atmosfeer onder roeren langzaam een suspensie van 110 g (0,66 mol) broomsuccinimide toegevoegd. Het mengsel wordt 5 min. gekookt. Vervolgens wordt verdund met 200 ml petroleum aether en het mengsel gefiltreerd. Aan het filtraat wordt een oplossing van 47 g (1 mol) dimethylamine in 173 g tetrachloorkoolstof toegevoegd. Dit mengsel wordt 1 uur bij 60°C geroerd. De oplossing wordt gedeeltelijk ingedampt en de ingedampte oplossing wordt uitgetrokken met 250 ml 2N HCl-opl. De oplossing in water wordt 2x gewassen met aether, met 50% NaOH-opl. alkalisch gemaakt en met aether geëxtraheerd. De oplossing in aether wordt gedroogd met Na_2SO_4. Na filtreren en verdampen van de aether, wordt het residu in vacuo gedestilleerd. Kpt. 118 – 120°C/0,3 mm. Aeq. gew. 240 (berekend 235). Opbrengst 47 g (40%).

V. DIAMINEN, AFGELEID VAN DI- EN TETRAHYDRO-β-JONON
1) *N,1-dimethyl-3-(2',6',6'-trimethyl-3'-dimethylamino-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)*
propylamine
3'-dimethylamino-N-methyl-dihydro-β-jonylamine
a) 3'-dimethylamino-β-jonon (zie IV nr. 3).
b) 3'-dimethylamino-N-methyl-dihydro-β-jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van 3'-dimethylamino-β-jonon en CH_3NH_2-opl. Kpt. 91 – 94°C/0,1 mm. Aeq. gew. 123; 124,5 (berekend 126)
Analyse: gev. C 76,38% H 12,94%
ber. C 76,11% H 12,71%
Opbrengst 80%.

2) *1-(2'-N-morpholinoaethyl)-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)*
propylamine
1-(N-morpholinomethyl)-dihydro-β-jonylamine
a) 1-(N-morpholinomethyl)-β-jonon (zie IV, nr 2).
b) 1-(N-morpholinomethyl)-β-jononoxime.
3,2 g 1-(N-morpholinomethyl)-β-jonon in 15 ml warme methanol wordt gevoegd bij een oplossing van 0,8 g NH_3OH Cl in 1 ml water. Na een kwartier wordt dit mengsel gevoegd bij een opl. van 1,8 g Na-acetaat in 1,5 ml water. Na 3 uur wordt 30 ml water toegevoegd en 10 ml 1,8N ammonia. Het oxime kristalliseert uit, wordt afgezogen en nagewassen met H_2O. Smp. 96 – 99°C. Opbrengst 2,5 g (83%).

c) 1-(N-morpholinomethyl)dihydro-β-jonylamine
12 g 1-(N-morpholinomethyl)-β-jononoxime wordt opgelost in 150 ml abs.

alcohol. In een half uur wordt hieraan toegevoegd 15 g natrium en na de toevoeging wordt 2 uur gekookt. Na afkoelen wordt 50 ml water en 75 ml geo. HCl-opl. toegevoegd. Vervolgens wordt het reactie mengsel gefiltreerd en het filtraat ingedampt tot troebeling. Het neerslag wordt in water opgelost en bij het ingedampte filtraat gevoegd. Deze oplossing wordt alkalisch gemaakt met 150 ml 50% NaOH-opl. en 3x met 100 ml aether geextraheerd. De oplossing in aether wordt met Na_2SO_4 gedroogd, gefiltreerd de aether verdampt en het residu in vacuo gedestilleerd. Kpt. 198 – 200° C/1,2 mm. Aeq. gew. 147 (berekend 147). Opbrengst 40%.

3) *N-[1-(2'-N-morpholinoaethyl)-3-(2',2',6'-trimethylcyclohexyl)propyl]-n-butylamine*
1-(N-morpholinomethyl)-N-n-butyl-tetrahydro(β)jonylamine
a) 1-(N-morpholinomethyl)-β-jonon (zie IV, nr 2).
b) 1-(N-morpholinomethyl)-N-n-butyl-tetrahydro(β)jonylamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van 1-(N-morpholinomethyl)-β-jonon en n-butylamine. Per mol stof wordt 3 mol H_2 opgenomen. Kpt. 140 – 142°C/0,01 mm. Aeq. gew. 176 (berekend 176).
Analyse: gev. C 75,15% H 12,26% N 7,67%
ber. C 75,00% H 12,50% N 7,95%
Opbrengst 40%.

VI. DIVERSE AMINEN, DIE GEEN JONYLREST BEVATTEN
1) *N,3,3,5-tetramethylcyclohexylamine*
N-methyl-dihydroisophorylamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van isophoron en CH_3NH_2-opl. Kpt. 66 – 68°C/11 mm. Aeq. gew. 155 (berekend 155). Opbrengst 77%.

2) *N-(3-methylbutyl)-3,3,5-trimethylcyclohexylamine*
N-isoamyl-dihydroisophorylamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van isophoron en isoamylamine. Kpt. 116 – 118°C/8 – 10 mm. Aeq. gew. 208 (berekend 211). Opbrengst 77% HCl-zout. Smp. 174 – 176°C. Cl-geh. 14,3% (berekend 14,3%).

3) *N-aethyl-N-(3-methylbutyl)-3,3,5-trimethylcyclohexylamine*
N-aethyl-N-isoamyl-dihydroisophorylamine
Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeenkomstige acetylverbinding. Kpt. 129 – 130°C/8 mm. Aeq. gew. 238 (berekend 239). Opbrengst 81%.

4) *Bornylamine (Kamferamine)*
a) Kamferoxime[14]
40 g (0,26 mol) kamfer wordt opgelost in 400 ml alcohol en hieraan toegevoegd 40 g (0,58 mol) hydroxylammoniumchloride in 40 ml water. Vervolgens wordt toegevoegd 120 g (1,5 mol) 50% NaOH-opl. en 200 ml alcohol. Dit mengsel wordt 1 uur op een stoombad gekookt. Daarna wordt toegevoegd 200 ml water, 200 ml ijsazijn en 1,5 l H_2O. Het mengsel wordt gefiltreerd

en bij het filtraat wordt weer water gevoegd. Dit levert een tweede portie kristallen. Smp. 121 – 121,5°C. Opbrengst 70%.

b) *Bornylamine* [15]
Kamferoxime wordt gereduceerd met Na en abs. alcohol. Smp. 159 – 161°C. Aeq. gew. 151 (berekend 153). Opbrengst 65%.

5) *N-isoamyl-bornylamine*
Bereiding analoog aan IIA, 3, uitgaande van bornylamine en isoamylbromide. HCl-zout. Smp. 284 – 285°C. Cl-geh. 13,7% (berekend 13,7%). Opbrengst 7%.

6) *N,N-dimethyl-dodecylamine*
N,N-dimethyl-laurylamine
Bereiding analoog aan IIA, 3, uitgaande van laurylbromide en dimethylamine. Kpt. 133 – 134°C/9 mm. Aeq. gew. 221 (berekend 213). Opbrengst 75%.

7) *N-aethyl-N-(1,3-dimethylbutyl)dodecylamine*
N-aethyl-N-(1,3-dimethylbutyl)laurylamine
Bereiding analoog aan IIA, 3, uitgaande van laurylbromide en 1,3-dimethylbutylamine. Kpt. 154 – 156°C/2-2,5 mm. Aeq. gew. 294 (berekend 297). Opbrengst 30%.

8) *N-aethyl-N-(1-methyl-2-phenylaethyl)dodecylamine*
N-aethyl-N-phenylisopropyl-laurylamine
Bereiding analoog aan IIA, 3, uitgaande van laurylbromide en N-aethylphenylisopropylamine. Kpt. 183 – 185°C/1,2 mm. Aeq. gew. 323 (berekend 331). Opbrengst 35%.

9) *N,N-bis-γ-phenylpropyl-aethylamine*
Sestron
a) γ-phenylpropylamine [16]
Door katalytische hydrogenering van kaneelaldehyde in aanwezigheid van NH_3 en Raney-nikkel als katalysator. In tegenstelling tot hetgeen in de literatuur wordt aangegeven werd door ons bij gewone druk gehydrogeneerd. Kpt. 100 – 104°C/8 mm. Aeq. gew. 133 (berekend 135). Opbrengst 51%.

b) *Bis-γ-phenylpropylamine* [17,18,19,20]
Door katalytische hydrogenering van γ-phenylpropylamine met Pt als katalysator in aanwezigheid van kaneelaldehyde. In tegenstelling tot hetgeen in de literatuur wordt aangegeven werd door ons bij gewone druk gehydrogeneerd en met Pt als katalysator. Kpt. 196 – 198°C/4,5 mm. Aeq. gew. 250 (berekend 253). Opbrengst 45%.

c) N-acetyl-bis-γ-phenylpropylamine
Bis-γ-phenylpropylamine wordt in azijnzuuranhydride 1 uur zachtjes gekookt. De overmaat azijnzuuranhydride wordt in vacuo afgedestilleerd en

het residu in vacuo gedestilleerd. Kpt. 227 – 240°C/2 – 2,2 mm. Opbrengst 95%.

d) N,N-bis-γ-phenylpropyl-aethylamine [20,21,22]
Bereiding analoog aan IIB, 3b, uitgaande van de overeenkomstige acetylverbinding. Kpt. 180 – 185°C/2 – 2,5 mm. Aeq. gew. 282 (berekend 281). Opbrengst 85%.

10) *N-methyl-1,3-dimethylbutylamine*
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van methylisobutylketon en CH_3NH_2 -opl. Kpt. 123 – 124°C. Aeq. gew. 114 (berekend 115). Opbrengst 63,5%.

11) *N-isopropyl-1,3-dimethylbutylamine*
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van methylisobutylketon en isopropylamine. Kpt. 147 – 148°C. Aeq. gew. 141 (berekend 143). Opbrengst 80%.

12) *N-isoamyl-1,3-dimethylbutylamine*
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van methylisobutylketon en isoamylamine. Kpt. 78 – 80°C/10 mm. Aeq. gew. 171 (berekend 171). Opbrengst 97%.

13) *N-isoamyl-1,4-dimethylpentylamine*
a) Methylisoamylketon
In 360 ml abs. alcohol wordt 16,5 g Na opgelost. Als alle Na is opgelost wordt 93 g acetylazijnester toegevoegd. Onder roeren en verwarmen tot zacht koken wordt dan 107 g isobutylbromide in anderhalf uur toegevoegd. Daarna wordt het reactiemengsel 16 uur gekookt onder roeren. De opl. reageert dan nog zwak alkalisch. Na afkoelen wordt het reactiemengsel van het NaBr neerslag gedecanteerd. De NaBr pasta wordt 2 x met 15 ml abs. alcohol gewassen en deze wasvloeistof wordt aan het reactiemengsel toegevoegd. De alcohol wordt van het reactiemengsel op een stoombad met een kolom volgens Vigreux afgedestilleerd. Het residu weegt 125 g; dit residu wordt gevoegd bij 715 ml 5% NaOH-opl. en gedurende 4 uur bij kamertemp. geroerd. Practisch alles gaat hierbij in oplossing; het beetje overblijvende olie wordt verwijderd en aan de opl. in water wordt 75 ml 50% H_2SO_4 (s.g. 1,4) toegevoegd. Het bruisen door de CO_2-ontwikkeling is na een paar uur staan veel minder geworden. Van het reactiemengsel wordt 1/3 – 1/2 van het totale volume overgedestilleerd. Het destillaat wordt met vaste NaOH alkalisch gemaakt en opnieuw gedestilleerd tot 80 – 90% is overgekomen. Van dit destillaat wordt de ketonlaag afgescheiden en de waterlaag nog eens gedestilleerd tot ong. 1/3 is overgekomen. Ook van dit destillaat wordt weer de ketonlaag afgescheiden. De gecombineerde ketonfracties worden 4x met 1/3 van hun volumen van een gec. $CaCl_2$-opl. (s.g. 1,3 of groter) gewassen, gedroogd boven 7 g $CaCl_2$, gefiltreerd en gedestilleerd. Kpt. 143°C. Opbrengst 35 g (42%).

b) N-isoamyl-1,4-dimethylpentylamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van methylisoamylketon en iso-

amylamine. Kpt. 98 – 100°C/12 mm. Aeq. gew. 187 (berekend 185). Opbrengst 90%.

14) *N,3,7-trimethyl-$\Delta^{2,6}$-octadienylamine*
N-methyl-citraalamine
Bereiding analoog aan IIA, 2, uitgaande van citraal en CH_3NH_2-opl. Hier wordt maar ruim 1 mol H_2 opgenomen. Kpt. 104 – 115°C/10 mm. Aeq. gew. 166 (berekend 167). Opbrengst 50%.

VII A. QUARTERNAIRE DIHYDRO-β-JONYLAMMONIUMVERBINDINGEN

1) *N,N,N',1-tetramethyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl) propylammoniumjodide*
N,N,N-trimethyl-dihydro-β-jonylammoniumjodide
2,2 g (0,01 mol) dihydro-β-jonylamine wordt met 2 ml (0,032 mol) CH_3J in 10 ml methanol een half uur gekookt. Vervolgens wordt 2 ml 6N NaOH-opl. toegevoegd en nog 1 uur gekookt. De oplossing reageert dan neutraal. Na verdampen van de methanol en overmaat CH_3J wordt het residu in 5 ml aceton opgelost. Na een nacht staan wordt afgezogen, gewassen met aceton. Uit het filtraat wordt een tweede portie kristallen verkregen. De stof wordt gekristalliseerd uit aceton en vervolgens uit water. Smp. 221 – 225°C. J-geh. 34,6% (berekend 34,8%).
Analyse: gev. C 52,21% H 8,82% N 3,86%
ber. C 52,60% H 8,77% N 3,84%
Opbrengst 2,7 g (70%).

2) *N,N-dimethyl-bis[1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl) propyl]ammoniumjodide*
N,N-dimethyl-bis-dihydro-β-jonylammoniumjodide
Bereiding analoog aan VIIA, 1, uitgaande van bis-dihydro-β-jonylamine en methyljodide. Smp. 194 – 195°C. J-geh. 24,1% (berekend 24,0%).
Analyse: gev. C 62,94% en 63,04% H 10,00 en 10,12% N 2,60% en 2,67%
ber. C 63,52% H 9,83% N 2,65%
Opbrengst 17%.

VII B. DIQUARTERNAIRE DIHYDRO-β-JONYLAMMONIUMVERBINDINGEN

1) *N,N,N',N'-tetramethyl-N,N'-bis[1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl) propyl]hexamethyleendiammoniumjodide*
N,N,N',N'-tetramethyl-N,N'-bis-dihydro-β-jonyl- hexamethyleendiammoniumjodide
Bereiding analoog aan VIIA, 1, uitgaande van N,N'-bis-dihydro-β-jonylhexamethyleendiamine en methyljodide. Hier kristalliseerde de stof direct uit de methanoloplossing. Smp. 233 – 234°C (ontleding). J-geh. 32,6% (berekend 32,4%).
Analyse: gev. C 54,98%; 54,83%; H 8,99%; 8,83%; N 3,65%; 3,66;
55,01% 9,09% 3,76%
ber. C 55,10% H 8,94% N 3,58%
Opbrengst 66%.

2) *N,N-diaethyl-N,N',N'-trimethyl-N'-[1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-Δ1'-cyclohexenyl)propyl] aethyleendiammoniumjodide*
N,N-diaethyl-N,N',N'-trimethyl-N'-dihydro-β-jonyl-aethyleendiammoniumjodide
Bereiding analoog aan VIIA, 1, uitgaande van β-diaethylaminoaethyldihydro-β-jonylamine en methyljodide. Smp. 175 - 190°C (ontleding). J-geh. 41,5% (berekend 42,9%).
Analyse: gev. C 44,65% H 7,78% N 4,73%
ber. C 44,63% H 8,00% N 4,60%
Opbrengst 42%.

3) *N,N,N,1-tetramethyl-3-(2',6',6'-trimethyl-3'-trimethylammonium-Δ1'-cyclohexenyl) propylammoniumdijodide*
N,N,N-trimethyl-3'-trimethylammoniumdihydro-β-jonyl-ammoniumdijodide
Bereiding analoog aan VIIA, 1, uitgaande van N-methyl-3'-dimethylaminodihydro-β-jonylamine en methyljodide. Smp. 191-192°C. J-geh. 45,6% (berekend 46,2%).
Analyse: gev. C 39,64% H 7,19% N 5,08% J 45,31%
ber. C 41,64% H 7,27% N 5,09% J 46,18%

VII C. QUARTERNAIRE TETRAHYDRO-ψ-JONYLAMMONIUMVERBINDINGEN
1) *N,N,N,1,5,9-hexamethyl-Δ°-decenylammoniumjodide*
N,N,N-trimethyl-tetrahydro-ψ-jonylammoniumjodide
Bereiding analoog aan VIIA, 1, uitgaande van tetrahydro-ψ-jonylamine en methyljodide. Het ruwe reactie product bevatte nog KJ. Dit werd verwijderd door het op te lossen in warme chloroform, af te filtreren en weer neer te slaan door toevoeging van abs. aether. Smp. 248 - 250°C. J-geh. 34,2% (berekend 34,6%).
Analyse: gev. C 51,81% H 9,51% N 3,71%
ber. C 52,31% H 9,26% N 3,81%

VIII. QUARTERNAIRE AMMONIUMVERBINDINGEN, DIE GEEN JONYLREST BEVATTEN
1) *N,N,N-trimethyl-2-aethylhexylammoniumjodide* [23]
5,4 g (0,042 mol) 2-aethylhexylamine worden met 6,9 g (0,048 mol) CH_3J in 20 ml alcohol 3 uur bij kamertemp weggezet. Hieraan wordt toegevoegd 7 ml 6N NaOH-opl. en 6,9 g (0,048 mol) CH_3J en dit mengsel wordt 1 uur gekookt. Dan wordt 8 ml 6N NaOH-opl. en 13,8 g (0,096 mol) CH_3J toegevoegd en na een nacht staan bij kamertemp. wordt dit mengsel 2 uur gekookt. Na verdampen van de alcohol wordt het residu in aceton opgelost en na kristallisatie afgezogen. Smp. 214 - 215°C. J-geh. 42,5% (berekend 42,5%).
Analyse: gev. C 44,09% H 8,61% N 4,68%
ber. C 44,15% H 8,70% N 4,68%
Opbrengst 8 g (56%).

2) *N,N,N,1,1,3,3-heptamethylbutylammoniumjodide*
N,N,N-trimethyl-tert.octylammoniumjodide
Bereiding analoog aan VIII, 1, uitgaande van tert. octylamine en methyljodide. Smp. 253 – 254°C. J-geh. 42,6% (berekend 42,5%). Opbrengst 91%.

3) *N,N,N-trimethyl-nonylammoniumbromide*
5,2 g (0,025 mol) nonylbromide wordt met 4,5 g 33% trimethylamine-opl. in alcohol (0,025 mol) in 15 ml alcohol 2 uur gekookt. Na verdampen van de alcohol wordt het residu in aceton opgelost en na kristallisatie afgezogen. Smp. 232 – 233°C. Br-geh. 30,3% (berekend 30,1%). Opbrengst 45%.

4) *N,N,N-trimethyl-dodecylammoniumbromide* [24]
Bereiding analoog aan VIII, 3, uitgaande van laurylbromide en trimethylamine. Smp. 245-247°C (na omkristallisatie uit alcohol-aceton). Br-geh. 26,0% (berekend 26,0%). Opbrengst 65%.

5) *N,N,N-trimethyl-hexadecylammoniumbromide* [24]
Bereiding analoog aan VIII, 3, uitgaande van stearylbromide en trimethylamine. Smp. 246 – 247°C (na omkristallisatie uit alcohol-aceton). Br-geh. 21,7% (berekend 22,0%). Opbrengst 76%.

IX. „ ANTI-HISTAMINE"-VERBINDINGEN, DIE EEN JONYLREST BEVATTEN

1) *N,N-diaethyl-N'-benzyl-N'-1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)propylaethyleendiamine*
N,N-diaethyl-N'-benzyl-N'-dihydro-β-jonyl-aethyleendiamine
Bereiding analoog IIA, 3, uitgaande van β-diaethylaminoaethyl-dihydro-β-jonylamine en benzylchloride. Kpt. 202 – 203°C/1,2 mm. Aeq. gew. 193 (berekend 192). Opbrengst 31%.

2) *N,N-diaethyl-N'-(2-furylmethyl)-N'-[1-methyl-3-(2',6',6'-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl)propyl]aethyleendiamine*
N,N-diaethyl-N'-furfuryl-N'-dihydro-β-jonyl-aethyleendiamine
Aan een opl. van 21,5 g (0,078 mol) N-furfuryl-dihydro-β-jonylamine en 6,2 g (0,078 mol) pyridine en 100 ml benzeen wordt een opl. van 8,2 g (0,073 mol) chlooracetylchloride in 50 ml droge benzeen toegedruppeld bij kamertemp. Na ½ uur roeren bij kamertemp. wordt een uur onder roeren gekookt. Na afkoelen wordt het ontstane neerslag van pyridiniumchloride door afzuigen van het reactiemengsel verwijderd. Het filtraat wordt dan 2x met 50 ml H_2O gewassen en met Na_2SO_4 gedroogd. Na affiltreren en verdampen van de benzeen, wordt het residu, om de laatste resten oplosmiddel te verwijderen, enige tijd in hoog vacuo gehouden. De opbrengst aan ruw N-α-Cl-acetyl-N-furfuryl-dihydro-β-jonylamine is quantitatief. Daar bij destillatie in vacuo ontleding optrad, is met dit ruwe product doorgewerkt. 25 g van het product wordt in (grote overmaat) diaethylamine opgelost. Na 5 uur staan bij kamertemp. wordt de overmaat diaethylamine in vacuo afgedestilleerd. Het residu wordt opgenomen in 75 ml abs.

aether. Hierbij ontstaat een neerslag van diaethylammoniumchloride (90% van de volgens de reactie te verwachten hoeveelheid). Na afzuigen van het reactiemengsel wordt het filtraat gedroogd met Na_2SO_4. Na affiltreren en verdampen van de aether wordt het residu nog enige tijd in hoog vacuo gehouden. De opbrengst aan ruw N-α-diaethyl-aminoacetyl-N-furfuryl-dihydro-β-jonylamine is quantitatief. Aeq. gew. 430 (berekend 390). N-geh. 7,6 en 7,2% (berekend 7,2%) *).

25 g van het zo verkregen ruwe product wordt opgelost in 100 ml abs. aether. Deze opl. wordt toegevoegd aan een suspensie van 15 g (0,38 mol) $LiAlH_4$ in 300 ml abs. aether. Het reactiemengsel wordt 20 uur onder roeren gekookt en hierna ontleed door toevoeging van water. Na afzuigen wordt het filtraat gedroogd met Na_2SO_4 en na verdampen van de aether wordt het residu in vacuo gedestilleerd. Kpt. 157 – 160° C/0,05 mm. Aeq. gew. 348 (berekend 374) **).

Analyse: gev. C 76,92% en 76,58% H 11,53% en 11,74% N 7,11%; 7,01%; 7,20%

ber. C 77,01% H 11,23% N 7,48%

Opbrengst 80%, berekend op N-furfuryl-dihydro-β-jonylamine.

3) *1-methyl-2-dimethylaminoaethyl-1-methyl-3-(2',2',6'-trimethylcyclohexyl)propylaether*

Dimethylamino-isopropyl-tetrahydro(β)jonylaether

1,1 g (0,048 mol) Na wordt door smelten onder roeren en afkoelen in 100 ml abs. xyleen in fijn verdeelde toestand gebracht. Dan wordt 11 g (0,056 mol) tetrahydro(β)jonol toegevoegd en dit mengsel 10 uur onder roeren gekookt. Hierna wordt opnieuw 10 g tetrahydro (β) jonol toegevoegd en weer 10 uur onder roeren gekookt. Vervolgens wordt nog eens 10 g tetrahydro (β) jonol toegevoegd en 10 uur onder roeren gekookt. Alle natrium is dan in oplossing gegaan. Vervolgens wordt 13 g (0,107 mol) vers gedestilleerd dimethylaminoisopropylchloride toegevoegd en 45 uur onder roeren gekookt. Daarna wordt de xyleenlaag met resp. 50 en 25 ml water gewassen en gedroogd met Na_2SO_4. Na affiltreren en verdampen van de xyleen wordt het residu in vacuo gedestilleerd. Kpt. 140 – 160°C/1,6 mm. Aeq. gew. 330 (berekend 282). Opbrengst 25%. Nogmaals destilleren geeft: Kpt. 140 – 142°C/1,8 mm. Aeq. gew. 300 (berekend 282).

Analyse: gev. C 77,10% H 13,02% N 4,79%

C 76,74% H 12,73% N 4,70%

ber. C 76,32% H 13,07% N 4,94%

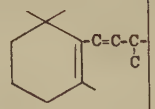
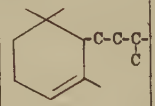
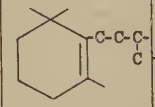
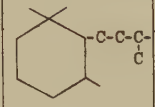
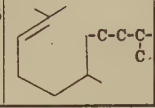
*) De bepaling van het N-geh. werd uitgevoerd volgens Kjeldahl.

**) Als wordt aangenomen, dat bij titratie met broomphenolblauw als indicator slechts ongeveer één basische groep wordt getitreerd.

Literatuur:

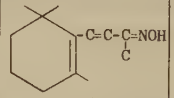
1. U.S. 2,483,381, Sept. 27, 1949 (Chem. Abstr. **44**: P2029^{6})
2. L. Haskelberg: J. Am. Chem. Soc. **70**, 2811 (1948)
3. M.L. Moore: Organic Reactions Vol. V, Chapter 7, 301.
4. W.G. Brown: Organic Reactions Vol. VI, Chapter 10, 469.
5. W.S. Emerson: Organic Reactions Vol. IV, Chapter 3, 174.
6. F.F. Blicke: Organic Reactions Vol. I, Chapter 10, 303.
7. F. Tiemann: Ber. 31, 872 (1898).
8. A. Grandini, C. Stranéo: Gazz. chim. ital. **67**, 104 (1937).
9. J. Kandel: Ann. chim. **11**, 73 (1939).
10. L. Palfray, S. Sebatay, J. Kandel: Compt. rend. **203**, 1376 (1936).
11. J. Kandel: Compt. rend. **205**, 63 (1937).
12. Y.R. Naves, P. Bachmann: Helv. Chim. Acta **26**, 2151 (1943).
13. H.B. Henbest: J. Chem. Soc. 1951, 1074.
14. K. Auwers: Ber. **22**, 605 (1889).
15. H. Bode: Ber. **70**, 1167 (1937).
16. Fr. 751,712, Sept. 8, 1933 (Chem. Abstr. **28**: 779^{1}).
17. H. Rupe, K. Clenz: Helv. Chim. Acta **5**, 937 (1922).
18. K. Kindler: Ann. **431**, 187 (1923).
19. F. Külz, K.W. Rosemund: Ber. **72**, 2161 (1939).
20. P. Mastagli, M. Metayer, A. Bricard: Bull. Soc. Chim. France 1950, 1045.
21. U.S. 2,006,114, June 25, 1934 (Chem. Abstr. **29**: P 5602^{6}).
22. Ger. 623,593, Jan. 2, 1936 (Chem. Abstr. **30**: P 5589^{9}).
23. Ch. Weizmann, E. Bergmann, L. Haskelberg: Chemistry and Industry 1937, 587.
24. R.S. Shelton c.s.: J. Am. Chem. Soc. **68**, 753 (1946).

Tabel I. Primaire jonylaminen

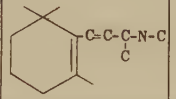
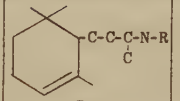
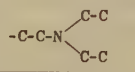
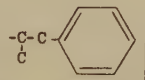
Nr	Structuur van R in R – NH_2	Bereidings-methode	Reductie-middel	Physische constanten	Aeq. gew. *) gev.	Aeq. gew. *) ber.	Hlg.-geh. in % gev.	Hlg.-geh. in % ber.	Opbrengst in %	Bruto-formule	Opmerkingen
1		B	$LiAlH_4$	Kpt.: 112-114°C/5	209	193			11	$C_{13}H_{23}N$	
2		A	Raney Ni	Kpt.: 107-109°C/ 3,5	195	195			98	$C_{13}H_{25}N$	Het hydrochloride wordt gescheiden in 2 isomeren met smp. 157 – 158°C resp. 194 – 196°C
3		A	Raney Ni	Kpt.: 106-108°C/4 Smp.: 218-219°C	197	195	15,2	15,3	95	$C_{13}H_{25}N$	Hydrochloride [1]
		B	Na en alc.	Kpt.: 120-125°C/10 Smp.: 219-220°C	195	195			67	$C_{13}H_{25}N$	Hydrochloride [2]
4		G	Pd	Smp.: 188-189°C			15,3	15,2	50	$C_{13}H_{27}N.HCl$	[3]
		G	Pt	Kpt.: 92-93°C/1,2 Smp.: 219-219,5°C Smp.: 175-176°C	200	197			84	$C_{13}H_{27}N$	Hydrochloride [4] Pikraat
		G	Pt	Smp.: 194-195°C Smp.: 169-170°C					91	$C_{13}H_{27}N.HCl$	[5] Pikraat
5		A	Raney Ni	Kpt.: 110-113°C/1	207	197			71	$C_{13}H_{27}N$	

*) Voor de wijze waarop het aeq. gew. werd bepaald en andere analysen werden uitgevoerd wordt verwezen naar pag. 23.
1) Analyse: gev. C 67,44% H 11,65% N 6,08% ber. C 67,40% H 11,24% N 6,04%.
2) Analyse: gev. C 67,43% H 11,00% N 5,92% ber. C 67,40% H 11,24% N 6,05%.
3) Uitgaande van dihydro-β-jonylamine. Analyse: gev. C 66,82% H 11,57% N 6,06% ber. C 66,80% H 12,00% N 6,00%.
4) Uitgaande van dihydro-β-jonylamine.
5) Uitgaande van dihydro-α-jonylamine.

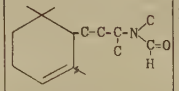
Tabel I T = Tussenproducten Tabel I

Nr	Structuur	Physische constanten	Opbrengst in %	Bruto formule
1,3		Kpt.: 168°C/10	77	$C_{13}H_{21}ON$

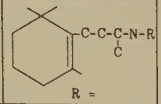
Tabel II A = Secundaire α-jonylaminen en dihydro-α-jonylaminen

Nr	Structuur	Bereidings-methode	Reductie-middel	Physische constanten	Aeq. gew. gev.	Aeq. gew. ber.	Opbrengst in %	Bruto-formule	Opmerkingen
1		F		Kpt.: 96-103°C/2,3-2,5	204	207	15	$C_{14}H_{25}N$	
	 R =								
2	-C	A	Pt	Kpt:: 142-146°C/23	210	209	81	$C_{14}H_{27}N$	
3	-C-C-C-C	C		Kpt.: 130-135°C/3,5	271	265	34	$C_{18}H_{35}N$	Bovendien werd 37% van het uitgangsamine teruggewonnen
4		A	Pt	Kpt.: 160-162°C/2,5	151	147	98	$C_{19}H_{38}N_2$	
5		A	Pt	Kpt.: 180-182°C/2,5	313	313	68	$C_{22}H_{35}N$	
6		E	Pt	Kpt.: 116-120°C/0,02	278	275	76	$C_{18}H_{29}ON$	

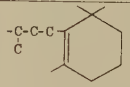
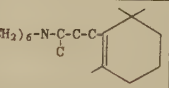
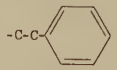
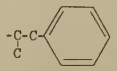
Tabel II AT = Tussenproducten Tabel II A

Nr	Structuur	Physische constanten	N-geh. in % gev.	N-geh. in % ber.	Opbrengst in %	Bruto-formule	Opmerkingen
1		Kpt.: 164-174°C/4	5,5; 5,6	5,96	17	$C_{15}H_{25}ON$	Het N-geh. werd bepaald volgens Kjeldahl

Tabel II B = Secundaire dihydro-β-jonylaminen

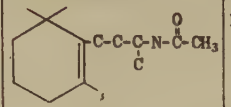
Nr	Structuur  R =	Bereidings-methode	Reductie-middel	Physische constanten	Aeq. gew. gev.	Aeq. gew. ber.	Opbrengst in %	Bruto-formule	Opmerkingen
1	-C	A	Pt	Kpt.: 112-115°C/1-2	209	209	92	$C_{14}H_{27}N$	
2	-C-C	A	Pt	Kpt.: 134-135°C/10 Smp.: 158-162°C	226	223	90	$C_{15}H_{29}N$	Pikraat
		D	$LiAlH_4$	Kpt.: 115-118°C/1	230	223	55	$C_{15}H_{29}N$	Bovendien werd 25% van het uitgangsproduct teruggewonnen
3		A	Pt	Kpt.: 138-139°C/9	236	237	72	$C_{16}H_{31}N$	
4	-C-C-C-C	A	Pt	Kpt.: 160-161°C/10	253	251	95	$C_{17}H_{33}N$	
5		E	Pt	Kpt.: 120-124°C/3	245	251	80	$C_{17}H_{33}N$	1)
6		A	Pt	Kpt.: 164-167°C/10	267	265	75	$C_{18}H_{35}N$	
7		A	Pt	Kpt.: 144-146°C/1	282	279	50	$C_{19}H_{37}N$	
8	-C-C-OH	A	Pt	Kpt.: 174-175°C/15	237	239	50	$C_{15}H_{29}ON$	
9		A	Pt	Kpt.: 118-120°C/0,1	150	147	64	$C_{19}H_{38}N_2$	

Vervolg Tabel II B

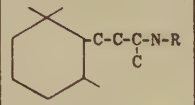
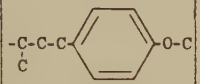
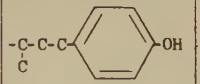
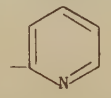
Nr	Structuur	Bereidings-methode	Reductie-middel	Physische constanten	Aeq. gew. gev.	Aeq. gew. ber.	Opbrengst in %	Bruto-formule	Opmerkingen
10		A	Pt	Kpt.: 150-151°C/2	280	277	65	$C_{19}H_{35}N$	
11		E	Pt	Kpt.: 177-178°C/2	319	319	45	$C_{22}H_{41}N$	
12		A,E	Pt	Kpt.: 224-226°C/1	373	373	51	$C_{26}H_{47}N$	
13		A	Pt	Smp : 169-170°C	240	236	99	$C_{32}H_{60}N_2$	Dihydrochloride [2]
14		A	Pt	Kpt.: 184-185°C/3	297	299	78	$C_{21}H_{33}N$	
15		A	Pt	Kpt.: 174-175°C/1,3	312	313	62	$C_{22}H_{35}N$	
16		E	Pt	Kpt.: 218-220°C/0,5	346	357	40	$C_{24}H_{39}ON$	
17		E	Pt	Kpt.: 158-161°C/1,8	273	275	75	$C_{18}H_{29}ON$	
18		C		Kpt.: 180°C/0,5	285	275	20	$C_{18}H_{28}N_2$	Bereid met $LiNH_2$ als condensatiemiddel

1) Analyse: gev. C 81,23% H 13,38% N 5,78% ber. C 81,27% H 13,15% N 5,58%
2) Analyse: gev. C 69,32% H 11,32% Cl 13,0% ber. C 70,50% H 11,39% Cl 13,0%

Tabel II BT = Tussenproducten Tabel II B

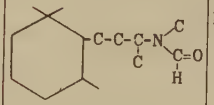
Nr	Structuur	Physische constanten	Opbrengst	Bruto-formule	Opmerkingen
2		Kpt.: 169-171°C/2,5	82%	$C_{15}H_{27}ON$	Bereid uit dihydro-β-jonylamine en azijnzuuranhydride

Tabel II C = Secundaire tetrahydro(β)jonylaminen

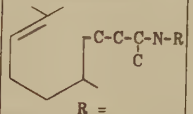
Nr	Structuur	Bereidings-methode	Reductie-middel	Physische constanten	Aeq. gew.		Hlg-geh. in %		Opbrengst in %	Bruto-formule	Opmerkingen
					gev.	ber.	gev.	ber.			
	 R =										
1	-C	F		Kpt.: 126-127°C/10	211	211			36	$C_{14}H_{29}N$	
2		G	Pt	Smp.: 130-132°C			12,5	12,3	80	$C_{17}H_{35}N.HCl$	Hydrochloride [1]
3		E	Pt	Kpt.: 220-223°C/0,5	362	359			54	$C_{24}H_{41}ON$	Methoxylgehalte bepaald volgens Zeissel gev. 8,95%; 9,0% ber. 8,63%
4				Smp.: 84-87°C			19,3	18,8	85	$C_{23}H_{39}ON.HBr$	Bereid door demethylering van de methoxyverbinding. Methoxylgeh.: 0%.
5				Kpt.: 132-134°C/0,03	273	274			15	$C_{18}H_{30}N_2$	Bereid met $LiNH_2$ als condensatiemiddel

1) Analyse: gev. C 69,73% H 12,32% N 4,91% ber. C 70,47% H 12,43% N 4,84%

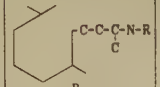
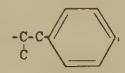
Tabel II CT = Tussenproducten Tabel II C

Nr	Structuur	Physische constanten	Opbrengst in %	Bruto-formule
1		Kpt.: 173-176°C/ 2	77	$C_{15}H_{29}ON$

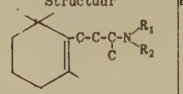
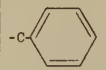
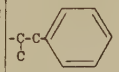
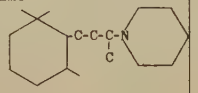
Tabel II D = Secundaire tetrahydro-ψ-jonylaminen

Nr	Structuur  R =	Bereidings-methode	Reductie-middel	Physische constanten	Aeq. gew. gev.	Aeq. gew. ber.	Opbrengst in %	Bruto-formule
1	-C	A	Pt	Kpt.: 116-120°C/1	211	211	91	$C_{14}H_{29}N$
2	-C-C	A	Pt	Kpt.: 159-160°C/20	230	225	87	$C_{15}H_{31}N$
3		A	Pt	Kpt.: 122-124°C/1,5	243	239	75	$C_{16}H_{33}N$
4		A	Pt	Kpt.: 145-149°C/0,5	271	267	83	$C_{18}H_{37}N$
5		A	Pt	Kpt.: 150-152°C/1,4	144	141	63	$C_{18}H_{38}N_2$
6		A	Pt	Kpt.: 143-145°C/0,5-1	144	148	50	$C_{19}H_{40}N_2$
7		A	Pt	Kpt.: 196°C/1	316	315	55	$C_{22}H_{37}N$

Tabel II E = Secundaire hexahydro-ψ-jonylaminen

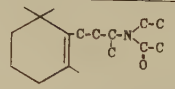
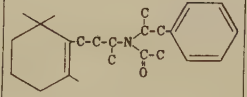
Nr	Structuur  R =	Bereidings-methode	Reductie-middel	Physische constanten	Aeq. gew.		Hlg-geh. in %		Opbrengst in %	Bruto-formule
					gev.	ber.	gev.	ber.		
1	-C	G	Pt				13,9	14,2	100	$C_{14}H_{31}N.HCl$
2	-C-C-C-C C	A	Pt	Kpt.: 140°C/0,5	263	269			52	$C_{18}H_{39}N$
3		A	Pt	Kpt.: 186°C/0,8	319	317			57	$C_{22}H_{39}N$

Tabel III A = Tertiaire dihydro- en tetrahydro-β-jonylaminen

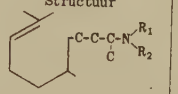
Nr	Structuur 		Bereidings-methode	Reductie-middel	Physische constanten	Aeq. gew.		Opbrengst in %	Bruto-formule
						gev.	ber.		
	R_1 =	R_2 =							
1	-C	-C	A	Pt	Kpt.: 127-128°C/11	229	223	8	$C_{15}H_{29}N$ [1]
2	-C	-C-C-C-C C	C		Kpt.: 145-149°C/1-1,5	283	279	50	$C_{19}H_{37}N$
3	-C		C		Kpt.: 174-175°C/0,5-1	295	299	32	$C_{21}H_{33}N$
4	-C-C	-C-C	D	$LiAlH_4$	Kpt.: 108-109°C/1,4	250	251	64	$C_{17}H_{33}N$
5	-C-C		D	$LiAlH_4$	Kpt.: 182-183°C/0,03	342	341	90	$C_{24}H_{39}N$
6			H		Kpt.: 118-119°C/2,5	265	265	29	$C_{18}H_{35}N$

1) Analyse: gev. C 80,55%; 80,45% H 13,30%; 13,29% N 6,16%; 6,17% ber. C 80,75% H 13,01% N 6,28%

Tabel III AT = Tussenproducten Tabel III A

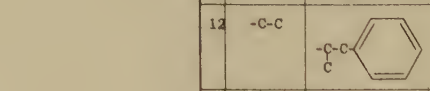
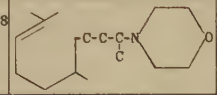
Nr	Structuur	Physische Constanten	Opbrengst in %	Bruto-formule
4		Kpt.: 157-159°C/1,8	86	$C_{17}H_{31}ON$
5		Kpt.: 175-180°C/0,03-0,04	86	$C_{24}H_{37}ON$

Tabel III B = Tertiaire tetrahydro-ψ-jonylaminen

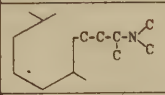
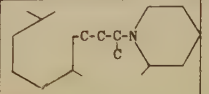
Nr	Structuur 		Bereidings-methode	Reductie-middel	Physische constanten	Aeq. gew.		Opbrengst in %	Bruto-formule
						gev.	ber.		
	R_1 =	R_2 =							
1	-C	-C	D	$LiAlH_4$	Kpt.: 98-100°C/0,7	228	225	79	$C_{15}H_{31}N$
2	-C	-C-C	D	$LiAlH_4$	Kpt.: 121-123°C/0,5-1	243	239	85	$C_{16}H_{33}N$
3	-C	-C-C-C	D	$LiAlH_4$	Kpt.: 114-115°C/1,0	251	253	83	$C_{17}H_{35}N$
4	-C	-C(-C)-C	D	$LiAlH_4$	Kpt.: 103-105°C/0,7	253	253	81	$C_{17}H_{35}N$
5	-C-C	-C-C	D	$LiAlH_4$	Kpt.: 103-105°C/0,7	250	253	83	$C_{17}H_{35}N$
6	-C-C	-C-C-C	D	$LiAlH_4$	Kpt.: 108-109°C/0,5	266	267	91	$C_{18}H_{37}N$
7	-C-C	-C(-C)-C	D	$LiAlH_4$	Kpt.: 109-112°C/0,8	267	267	78	$C_{18}H_{37}N$
8	-C-C	-C-C-C-C	C		Kpt.: 156-158°C/3,9	273	281	68	$C_{19}H_{39}N$
			D	$LiAlH_4$	Kpt.: 115-117°C/0,4	286	281	84	
9	-C-C	-C-C(-C)-C	D	$LiAlH_4$	Kpt.: 155-159°C/0,5	297	295	85	$C_{20}H_{41}N$ [1]

1) Analyse: gev. C 80,96% H 13,72% N 4,64% ber. C 81,35% H 13,89% N 4,74%

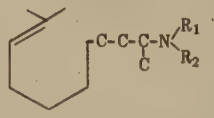
Vervolg Tabel III B

Nr	Structuur		Bereidings-methode	Reductie-middel	Physische constanten	Aeq. gew.		Opbrengst in %	Bruto-formule
						gev.	ber.		
10	-C-C	-C-C-C-C-C C	D	$LiAlH_4$	Kpt.: 138-140°C/1,1	307	309	94	$C_{21}H_{43}N$
11	-C-C	-C-C-C-C C C	D	$LiAlH_4$	Kpt.: 115-120°C/0,6	312	309	76	$C_{21}H_{43}N$
12	-C-C		D	$LiAlH_4$	Kpt.: 150-152°C/0,05	344	343	80	$C_{24}H_{41}N$
13	-C-C-C	-C-C-C	D	$LiAlH_4$	Kpt.: 107-109°C/0,3	283	281	90	$C_{19}H_{39}N$
14	-C-C-C	-C-C C	D	$LiAlH_4$	Kpt.: 118-120°C/1,0	278	281	90	$C_{19}H_{39}N$
15	-C-C-C	-C-C-C-C C	D	$LiAlH_4$	Kpt.: 105-108°C/0,03	305	309	80	$C_{21}H_{43}N$
16	-C-C-C-C	-C-C-C-C C	D	$LiAlH_4$	Kpt.: 152-154°C/1,5	323	323	81	$C_{22}H_{45}N$
17	-C-C-C-C C	-C-C-C-C-C C	D	$LiAlH_4$	Kpt.: 164-165°C/1,6	350	352	80	$C_{24}H_{49}N$
18			H		Kpt.: 157-158°C/2	272	267	23	$C_{17}H_{33}ON$

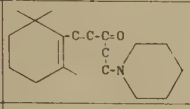
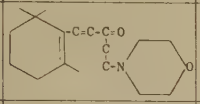
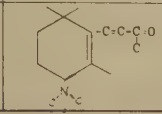
Tabel III C = Tertiaire hexahydro-ψ-jonylaminen

Nr	Structuur	Bereidings-methode	Physische constanten	Aeq. gew.		Opbrengst in %	Bruto-formule
				gev.	ber.		
1		H	Kpt.: 130-132°C/11	227	227	44	$C_{15}H_{33}N$
2		H	Kpt.: 105-108°C/0,15	289	281	43	$C_{19}H_{39}N$

Tabel III BT = Tussenproducten Tabel III B

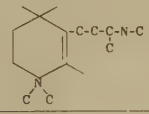
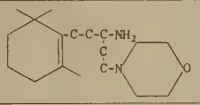
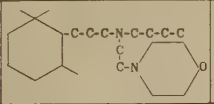
Nr	Structuur		Physische constanten	Opbrengst in %	Bruto-formule
					
	R_1 =	R_2 =			
1	-C		Kpt.: 120-122°C/0,35	76	$C_{15}H_{29}ON$
2	-C		Kpt.: 162-167°C/1,0	71	$C_{16}H_{31}ON$
3			Kpt.: 142-143°C/0,5	71	$C_{17}H_{33}ON$
4			Kpt.: 140-144°C/0,7	69	$C_{17}H_{33}ON$
5	-C-C		Kpt.: 136-137°C/0,6	86	$C_{17}H_{33}ON$
6	-C-C-C		Kpt.: 140-142°C/0,5	96	$C_{18}H_{35}ON$
7			Kpt.: 134-135°C/0,07	73	$C_{18}H_{35}ON$
8	-C-C		Kpt.: 148°C/0,05	76	$C_{19}H_{37}ON$
9			Kpt.: 184-186°C/0,5	85	$C_{20}H_{39}ON$
10	-C-C		Kpt.: 150-152°C/0,08	69	$C_{21}H_{41}ON$
11			Kpt.: 140-142°C/0,07	73	$C_{21}H_{41}ON$
12			Kpt.: 180-186°C/0,03	80	$C_{24}H_{39}ON$
13			Kpt.: 141-143°C/0,5	98	$C_{19}H_{37}ON$
14			Smp.: 102-104°C	40	$C_{19}H_{37}ON$
15			Kpt.: 175-177°C/2	80	$C_{21}H_{41}ON$
16			Kpt.: 190-194°C/2,5	56	$C_{22}H_{43}ON$
17	-C-C-C-C		Kpt.: 200-210°C/3,5	46	$C_{24}H_{47}ON$

Tabel IV = Keto-aminen van β-jonon

Nr	Structuur	Bereidings-methode	Physische constanten	Aeq. gew.		Hlg-geh. in %		Opbrengst in %	Bruto-formule
				gev.	ber.	gev.	ber.		
1		I	Smp.: 167-168°C			10,9	10,9	20	$C_{19}H_{31}ON.HCl$ [1]
2		I	Smp.: 172-173°C			10,8	10,8	40	$C_{18}H_{29}O_2N.HCl$
3		H	Kpt.: 118-120°C/0,3	240	235				$C_{15}H_{25}ON$

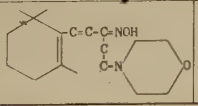
1) Analyse: gev. C 70,22% H 9,42% N 4,29% ber. C 70,05% H 9,83% N 4,30%

Tabel V = Diaminen van di- en tetrahydro-β-jonon

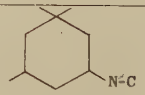
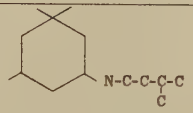
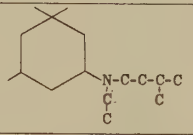
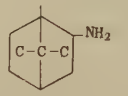
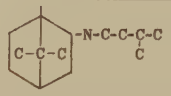
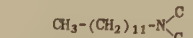
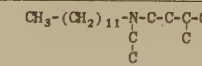
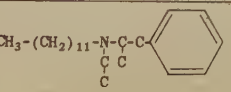
Nr	Structuur	Bereidings-methode	Reductie-middel	Physische constanten	Aeq. gew.		Opbrengst in %	Bruto-formule
					gev.	ber.		
1		A	Pt	Kpt.: 91-94°C/0,1	123; 124,5	126	80	$C_{16}H_{32}N_2$ [1]
2		B	Na en alc.	Kpt.: 198-200°C/1,2	147	147	40	$C_{18}H_{34}ON_2$
3		A	Pt	Kpt.: 140-142°C/0,01	176	176	40	$C_{22}H_{44}ON_2$ [2]

1) Analyse: gev. C 76,38% H 12,94% ber. C 76,11% H 12,71%
2) Analyse: gev. C 75,15% H 12,26% N 7,67% ber. C 75,00% H 12,50% N 7,95%

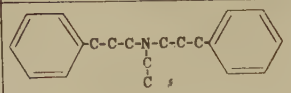
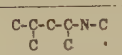
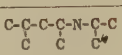
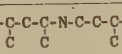
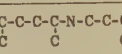
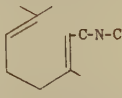
Tabel V T = Tussenproducten Tabel V

Nr	Structuur	Physische constanten	Opbrengst in %	Bruto-formule
2		Smp.: 96-99°C	83	$C_{18}H_{30}O_2N_2$

Tabel VI = Diverse aminen die geen jonylrest bevatten

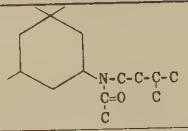
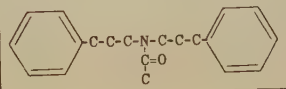
Nr	Structuur	Bereidings-methode [1]	Reductie-middel	Physische constanten	Aeq. gew.		Hlg-geh.		Opbrengst in %	Bruto-formule	Opmerkingen
					gev.	ber.	gev.	ber.			
1		A	Pt	Kpt.: 66-68°C/11	155	155			77	$C_{10}H_{21}N$	
2		A	Pt	Kpt.: 116-118°C/8-10 Smp.: 174-176°C (sinteren 166°C)	208	211	14,3	14,3	77	$C_{14}H_{29}N$	Hydrochloride
3		D	$LiAlH_4$	Kpt.: 129-130°C/8	238	239			81	$C_{16}H_{33}N$	
4		B	Na en alc.	Smp.: 159-161°C	151	153			65	$C_{10}H_{19}N$	
5		C		Smp.: 284-285°C			13,7	13,7	7	$C_{15}H_{29}N.HCl$	
6		H		Kpt.: 133-134°C/9	221	213			75	$C_{14}H_{31}N$	
7		H		Kpt.: 154-156°C/2-2,5	294	297			30	$C_{20}H_{43}N$	
8		H		Kpt.: 183-185°C/1,2	323	331			35	$C_{23}H_{41}N$	

Vervolg Tabel VI

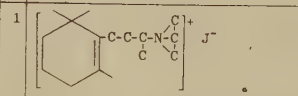
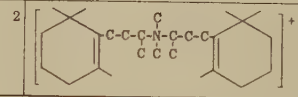
Nr	Structuur	Bereidings-methode	Reductie-middel	Physische constanten	Aeq. gew.		Hlg-geh.		Opbrengst in %	Bruto-formule	Opmerkingen
					gev.	ber.	gev.	ber.			
9		D	$LiAlH_4$	Kpt.: 180-185°C/2-2,5	282	281			85	$C_{20}H_{27}N$	
10		A	Pt	Kpt.: 123-124°C	114	115			63,5	$C_7H_{17}N$	
11		A	Pt	Kpt.: 147-148°C	141	143			80	$C_9H_{21}N$	
12		A	Pt	Kpt.: 78-80°C/10	171	171			97	$C_{11}H_{25}N$	
13		A	Pt	Kpt.: 98-100°C/12	187	185			90	$C_{12}H_{27}N$	
14		A	Pt	Kpt.: 104-115°C/10	166	167			50	$C_{11}H_{21}N$	

1) De lettertekens hebben de betekenis als op pag. 18 aangegeven, met dien verstande, dat hier in plaats van jonon gelezen dient te worden isophoron, enz.

Tabel VI T = Tussenproducten Tabel VI

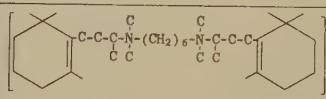
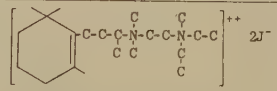
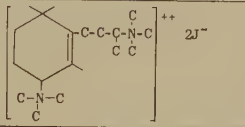
Nr	Structuur	Physische constanten	Opbrengst in %	Bruto-formule
3		Kpt.: 143-144°C/1,0	94	$C_{16}H_{31}ON$
9		Kpt.: 227-240°C/2-2,2	95	$C_{20}H_{25}ON$

Tabel VII A = Quarternaire dihydro-β-jonylammoniumverbindingen

Nr	Structuur	Bereidings-methode	Physische constanten	Hlg-geh. gev.	Hlg-geh. ber.	Opbrengst in %	Bruto-formule
1		C	Smp.: 221-225°C	34,6	34,8	70	$C_{16}H_{32}NJ$ 1)
2		C	Smp.: 194-195°C	24,1	24,0	17	$C_{28}H_{52}NJ$ 2)

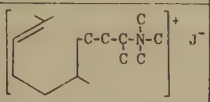
1) Analyse: gev. C 52,21% H 8,82% N 3,86% ber. C 52,60% H 8,77% N 3,84%
2) Analyse: gev. C 63,04%; 62,94% H 10,00%; 10,12% N 2,67%; 2,60% ber. C 63,52% H 9,83% N 2,65%

Tabel VII B = Bisquarternaire dihydro-β-jonylammoniumverbindingen

Nr	Structuur	Bereidings-methode	Physische constanten	Hlg-geh. in % gev.	Hlg-geh. in % ber.	Opbrengst in %	Bruto-formule
1		C	Smp.: 233-234°C (o.o.)	32,6	32,4	66	$C_{36}H_{70}N_2J_2$ 1)
2		C	Smp.: 175-190°C (o.o.)	41,5	42,9	42	$C_{12}H_{52}N_2J_2$ 2)
3		C	Smp.: 191-192°C	45,6	46,2	70	$C_{19}H_{40}N_2J_2$ 3)

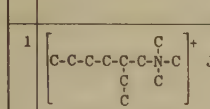
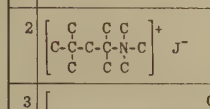
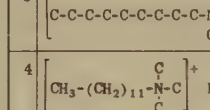
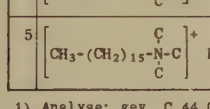
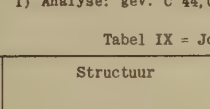
1) Analyse: gev. C 54,98%; 54,83%; 55,01% H 8,99%; 8,83%; 9,09% N 3,66%; 3,65%; 3,76% ber. C 55,10% H 8,94% N 3,58%
2) Analyse: gev. C 44,63% H 8,00% N 4,60% ber. C 44,65% H 7,78% N 4,73%
3) Analyse: gev. C 39,64% H 7,19% N 5,08% J 45,31% ber. C 41,64% H 7,27% N 5,09% J 46,18%

Tabel VII C = Quarternaire tetrahydro-ψ-jonylammoniumverbindingen

Nr	Structuur	Bereidings-methode	Physische constanten	Hlg-geh. gev.	Hlg-geh. ber.	Opbrengst in %	Bruto-formule
1		C	Smp.: 248-250°C	34,2	34,6	62	$C_{16}H_{34}NJ$ [1]

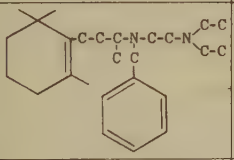
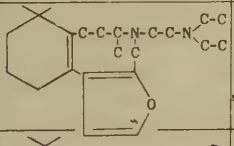
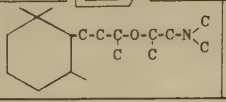
1) Analyse: gev. C 51,81% H 9,51% N 3,71% ber. C 52,31% H 9,26% N 3,81%

Tabel VIII = Quarternaire ammoniumverbindingen, die geen jonylrest bevatten

Nr	Structuur	Bereidings-methode	Physische constanten	Hlg-geh. in % gev.	Hlg-geh. in % ber.	Opbrengst	Bruto-formule
1		C	Smp.: 214-215°C	42,5	42,5	56	$C_{11}H_{26}NJ$ [1]
2		C	Smp.: 253-254°C	42,6	42,5	91	$C_{11}H_{26}NJ$
3		C	Smp.: 232-233°C	30,3	30,1	45	$C_{12}H_{28}NBr$
4		C	Smp.: 245-247°C	26,0	26,0	65	$C_{15}H_{34}NBr$
5		C	Smp.: 246-248°C	21,7	22,0	76	$C_{19}H_{42}NBr$

1) Analyse: gev. C 44,09% H 8,61% N 4,68% ber. C 44,15% H 8,70% N 4,68%

Tabel IX = Jonylverbindingen met de groepering $\geq$N-C-C-N$\leq$ en -O-C-C-N$\leq$

Nr	Structuur	Bereidings-methode	Physische constanten	Aeq. gew. gev.	Aeq. gew. ber.	Opbrengst in %	Bruto-formule
1		C	Kpt.: 202-203°C/1,2	193	192	31	$C_{26}H_{44}N_2$
2		D	Kpt.: 157-160°C/0,05	348	374[1]	76	$C_{24}H_{42}ON_2$ [2]
3			Kpt.: 140-142°C/1,8	300	282	14	$C_{18}H_{37}ON$ [3]

1) Als wordt aangenomen, dat bij titratie met broomphenolblauw als indicator slechts ongeveer een basische groep wordt getitreerd.
2) Analyse: gev. C 76,92% 76,58% H 11,53% 11,74% N 7,11% 7,20% ber. C 77,01% H 11,23% N 7,48%
3) Bereid door koppeling van het Na-zout van tetrahydro(β)jonol en $\geq$N-C-C-Cl.

Analyse: gev. C 76,74% 77,10% H 12,73% 13,02% N 4,70% 4,79% ber. C 76,32% H 13,07% N 4,94%

Hoofdstuk III

STRUCTURELE BIJZONDERHEDEN VAN DE N-HOUDENDE JONYLVERBINDINGEN

Inleiding

Bij de in hoofdstuk II beschreven verbindingen kunnen verschillende isomerieën optreden:

1. De dihydro-α-, dihydro-β- en tetrahydro-ψ-jonylaminen bezitten één dubbele band. Onderzocht dient te worden, waar deze dubbele band is gelocaliseerd.
2. De verschillende jonylaminen kunnen één of meer asymmetrische C-atomen bevatten, zodat ze uit mengsels van optische antipoden of racematen en stereoisomeren zouden kunnen bestaan.

Plaatsbepaling van de dubbele band

De plaats van de nog aanwezige dubbele band in de dihydro-α-, dihydro-β- en tetrahydro-ψ-jonylaminen werd bepaald op grond van:

I. Het verloop van de katalytische hydrogenering, waarbij werd gesteund op:
   A) Literatuurgegevens over het verloop van hydrogeneringen in het algemeen.
   B) Literatuurgegevens over het verloop van hydrogeneringen van α-, β- en ψ-jonon.
   C) Het bij de experimenten waargenomen verloop van de hydrogenering en de analyse van de reactiemengsels na opname van 1, 2, 3 en 4 mol H_2.

II. Het meten van absorptiespectra.
   A) Ultra-violet spectra.
   B) Infra-rood spectra.

III. Onderzoek van de producten van oxydatie reacties.

I. *Plaatsbepaling van de dubbele band in de dihydro-α-, dihydro-β- en tetrahydro-ψ-jonylaminen op grond van het verloop van de hydrogenering*

A. Voor de hydrogenering van verbindingen met meer dan één dubbe-

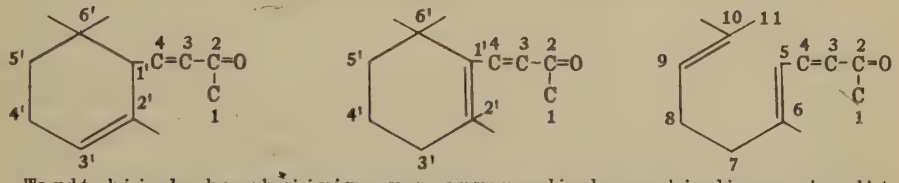
le band zijn de volgende vrij algemeen geldende regels te geven [1,2,3,4,5].

1) Bij geisoleerde dubbele banden wordt bij opname van 1 mol H_2 hoofdzakelijk één dubbele band gehydrogeneerd.
2) Bij twee geconjugeerde dubbele banden wordt bij opname van één mol H_2 voor een belangrijk gedeelte de tetrahydroverbinding gevormd, waarbij dan uiteraard voor een evengroot gedeelte het uitgangsproduct onveranderd wordt teruggevonden. Vermoedelijk vindt primair 1,4-additie plaats.
3) Een dubbele band wordt des te sneller gehydrogeneerd naarmate deze meer H-atomen draagt.
4) Een dubbele band geconjugeerd met een keto-groep wordt sneller gehydrogeneerd dan een overeenkomstige geisoleerde dubbele band.
5) Bij katalytische hydrogenering vindt meestal cis-additie van de H-atomen plaats.

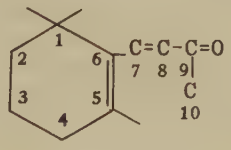
Deze regels gelden voor vergelijkbare omstandigheden, omdat de snelheid van hydrogenering afhankelijk is van de reactieomstandigheden zoals temp., druk, oplosmiddel, aard van de katalysator. Bij de aanwezigheid van een keto-groep of een ketiminegroep treedt als extra complicatie de mogelijkheid van de reductie van deze groepen op.

B. Wat betreft de hydrogenering van α-, β- en ψ-jonon kan gezegd worden, dat de reductie van α-jonon verloopt als op grond van de bovengeschetste hydrogeneerregels verwacht zou worden. Bij opname van 1 mol H_2 ontstaat uit α-jonon 3,4-dihydro-α-jonon *), zowel

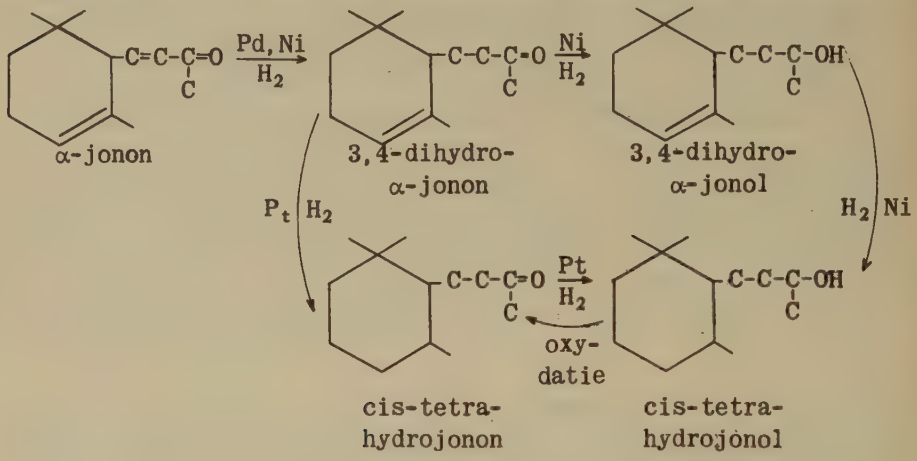
*) De nummering van de C-atomen van α-, β- en ψ-jonon is uitgevoerd als in de onderstaande formules is weergegeven:



Wordt bij de beschrijving van onverzadigde verbindingen in dit hoofdstuk geen nummering aangegeven dan wordt geen uitspraak gedaan over de plaats van de nog aanwezige dubbele band. Goodwin stelt in Ann. Rev. Biochem. 510 (1955) een andere nummering voor nl.

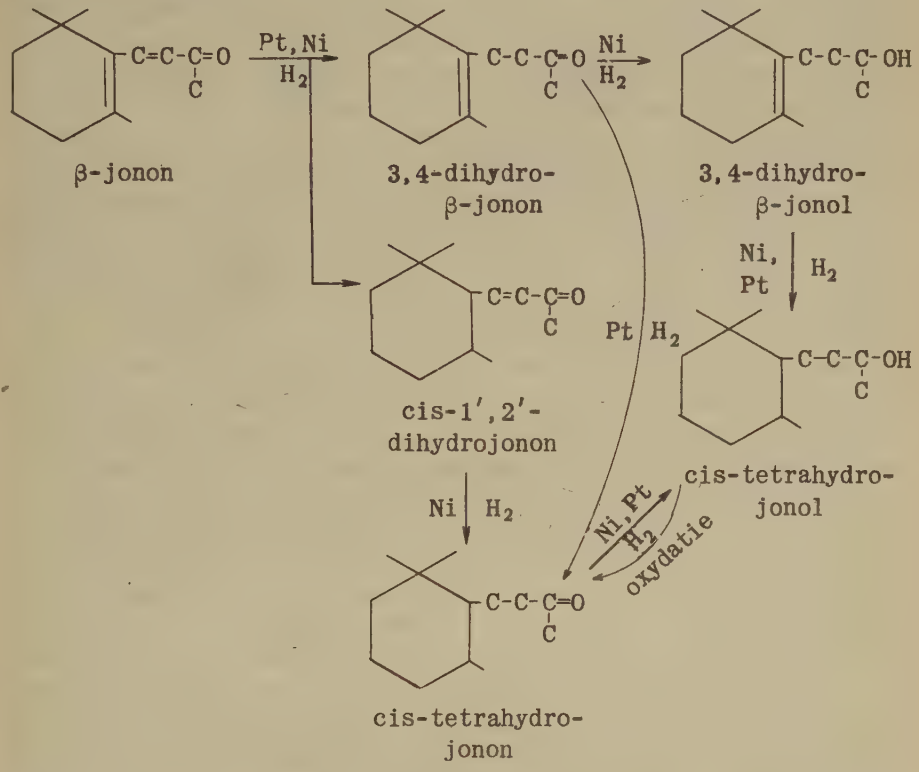


bij gebruik van Raney nikkel als palladium als katalysator [6,7,8,10,11,13,14,15,16,20,23] Belangrijk is verder, dat bij verdere hydrogenering met Raney nikkel als katalysator het 3,4-dihydro-α-jonon hoofdzakelijk in 3,4-dihydro-α-jonol wordt omgezet [7,10,11,13], terwijl bij de reductie met Pt of Pd als katalysator cis-tetrahydrojonon ontstaat. Ditzelfde cis-tetrahydrojonon ontstaat bij reductie van β- of γ-jonon met Pt als katalysator of door oxydatie van het uit α- en β-jonon door volledige reductie bereide tetrahydrojonol [7,9,10,11,12,13,14,17,18,19,20,21,22,23,25,26]
De reductie van α-jonon kan schematisch aldus worden weergegeven:

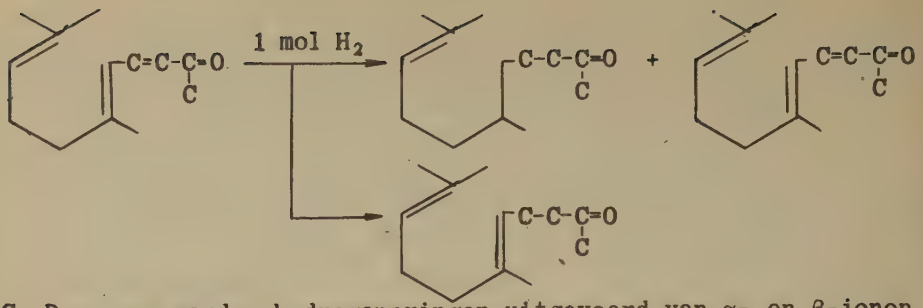


De hydrogenering van β-jonon daarentegen verloopt anders dan op grond van de sub A geschetste hydrogeneerregels zou worden verwacht. Bovendien heerst er geen eenstemmigheid over het verloop van deze hydrogenering. Veelal wordt beweerd, dat evenals bij α-jonon bij de reductie van β-jonon door opname van 1 mol H_2 het 3,4-dihydro-β-jonon zou ontstaan [6,7,8,11,13,24,27,28,29] Bij voortgezette hydrogenering zou dan het 3,4-dihydro-β-jonon met Raneynikkel als katalysator in het 3,4-dihydro-β-jonol worden omgezet [11,13,28], terwijl bij reductie met Pt of Pd het cis-tetrahydrojonon zou worden gevormd [7,9,10,12,13,14,17,18,19,20,21,22,23,25,26]. Anderzijds vonden Naves en Ardizio [20], dat bij hydrogenering van β-jonon weliswaar gedeeltelijk 3,4-dihydro-β-jonon zou ontstaan, maar gedeeltelijk zou volgens hen ook 1,4-additie optreden. Deze zou gevolgd worden door verschuiving van de door 1,4-additie ontstane dubbele band op de plaats 4,1′ naar 3,4. Hierdoor zou een mengsel ontstaan van 3,4-dihydro-β-jonon, cis-1′,2′-dihydrojonon en cis-tetrahydrojonon. Wordt de reductie voortgezet dan wordt het cis-1′,2′-dihydrojonon gemakkelijk ver-

der gereduceerd tot de tetrahydroverbinding. Zo zou bij reductie met behulp van Raney nikkel 1,4 mol H_2 voor de dubbele banden worden gebruikt, zodat tenslotte 60% 3,4-dihydro-β-jonol en 40% cis-tetrahydrojonol zou ontstaan. Deze onderzoekers isoleerden 57% van het 3,4-dihydro-β-jononsemicarbazon als de hydrogenering van β-jonon met Raney nikkel als katalysator na opname van 1 mol H_2 werd gestopt. Hiertegenover staat, dat Caliezi en Shinz [24] 95% van het 3,4-dihydro-β-jononsemicarbazon isoleerden. De verschillende opvattingen zijn in onderstaand schema voor de reductie van β-jonon opgenomen:



Over de hydrogenering van ψ-jonon staan niet veel gegevens ter beschikking. Volgens Skita [6] zou hier de H_2-opname direct leiden tot tetrahydro-ψ-jonon, waarbij de niet geconjugeerde dubbele band onaangetast zou blijven. Meijer [30] heeft daarentegen gemeend na hydrogenering van ψ-jonon, tot 1 mol H_2 was opgenomen, het 3,4-dihydro-ψ-jonon te isoleren.



C. Door ons werden hydrogeneringen uitgevoerd van α- en β-jonon met Raney nikkel zowel als met Pt als katalysator tot 2 mol H_2 was opgenomen en de ontstane reactiemengsels werden geanalyseerd. Deze experimenten bevestigden, dat bij reductie met Raney nikkel hoofdzakelijk de dihydro-jonolen en bij de reductie met Pt hoofdzakelijk de tetrahydrojononen worden gevormd. Werd ψ-jonon met Pt als katalysator gehydrogeneerd tot 3 mol H_2 was opgenomen, dan vond eerste opname van 2 mol H_2 met constante snelheid plaats waarna de hydrogeneersnelheid sterk afnam (grafiek I) *). De reductie van ψ-jonon met behulp van Pt tot 3 mol H_2 was opgenomen, leidt tot hexahydro-ψ-jonon, want de gevormde verbinding bevatte nog voor 100% de keto-groep.

De aminen, afgeleid van α-, β- of ψ-jonon werden bereid door het jonon met ammonia of een amine te behandelen en de gevormde Schiffse base te hydrogeneren. Het was te verwachten, dat de ketimine groepering in de Schiffse basen gemakkelijker zou worden gehydrogeneerd dan de keto-groep in de jononen. Niet te voorspellen was echter hoe de hydrogeneersnelheid van de ketimine groep zich zou verhouden tot die van de aanwezige dubbele banden. Om een indruk te krijgen over het verloop van de hydrogenering en de plaats van de achterblijvende dubbele banden werden de Schiffse basen gehydrogeneerd tot 1, 2, 3 en eventueel 4 mol H_2 was opgenomen. De zo verkregen reactiemengsels werden geanalyseerd en het verloop van de H_2-opname tegen de tijd grafisch uitgezet. Omdat de afgeleiden van α- en β-jonon bij de hydrogenering hetzelfde gedrag toonden, zullen deze hier samen worden behandeld, terwijl daarna de afgeleiden van ψ-jonon zullen volgen.

Het verloop van de H_2-opname bij de reductie van α- resp. β-jonon met Raney nikkel als katalysator in aanwezigheid van NH_3 geeft een scherpe knik na opname van 1 mol H_2. De H_2-opname stopt duidelijk na de opname van 2 mol (grafieken II en III). Het verloop van de hydrogenering van de Schiffse basen van α- resp. β-jonon en isoamylamine met Pt-katalysator tot 1 mol H_2 is opgenomen, is

*) De grafieken zijn aan het einde van dit hoofdstuk opgenomen.

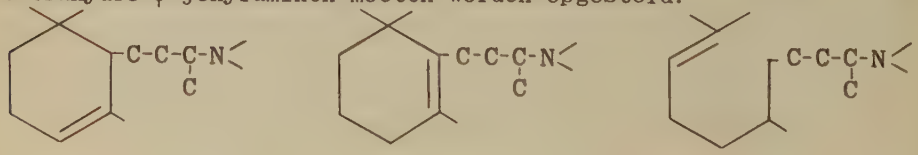
lineair (grafiek IV). Wordt de reductie voortgezet tot 2 mol H_2 is opgenomen, dan treedt na een H_2-opname van ongeveer 1,25 mol een knik op in het verloop van de hydrogenering, terwijl na opname van 2 mol de H_2-opname duidelijk stopt (grafieken V en VI). Wordt de oplossing aangezuurd dan vindt bij het gebruik van Pt als katalysator nog opname van een derde mol H_2 plaats (grafiek VII).

Het verloop van de hydrogeneringen van de Schiffse basen van α- resp. β-jonon met Pt als katalysator zoals hierboven is weergegeven werd gekoppeld met een analyse van de verkregen reactiemengsels. Allereerst werden daartoe de Schiffse basen zelf geisoleerd; deze ontstaan eenvoudig door α- resp. β-jonon in petroleum aether met isoamylamine samen te voegen en het afgescheiden water te verwijderen. Hebben deze Schiffse basen bij de hydrogenering met Pt als katalysator 1 mol H_2 opgenomen en wordt dan het reactiemengsel opgewerkt, dan worden in 80% opbrengst de dihydro-Schiffse basen geisoleerd. Dat inderdaad Schiffse basen zijn geisoleerd blijkt uit het gedrag van de stoffen. Ze zijn nl. veel minder stabiel dan de aminen en verkleuren spoedig na de destillatie aan de lucht en in het licht tot rood en na langere tijd bruin. Een exacter bewijs is het feit, dat uit deze Schiffse basen door verzeping weer de ketonen zijn te isoleren. Bij de opwerking van een reactiemengsel, verkregen door hydrogenering van β-jonon met behulp van Pt in aanwezigheid van isopropylamine tot 1 mol H_2 was opgenomen, werd na opwerking voor 90% een neutraal product geisoleerd. Werd de reductie voortgezet tot de H_2-opname 2 mol bedroeg, dan kon in hoge opbrengst het amine dat nog één dubbele band bevat, worden geisoleerd. Worden de zo verkregen aminen met Pt als katalysator in zuur milieu gehydrogeneerd, dan wordt opnieuw 1 mol H_2 opgenomen en worden de verzadigde aminen geisoleerd. Wordt ψ-jonon met behulp van Pt in aanwezigheid van een amine gehydrogeneerd, dan wordt aanvankelijk met constante snelheid 2 mol H_2 opgenomen. Daarna treedt een scherpe daling in de hydrogeneersnelheid op en na opname van 3 mol H_2 staat de hydrogenering stop. In zuur milieu kan nog worden doorgehydrogeneerd, waarbij een vierde mol H_2 wordt opgenomen (grafiek VIII). Ook hier werden nu de verkregen reactieproducten opgewerkt, die werden verkregen bij hydrogeneringen van ψ-jonon met Pt-katalysator in aanwezigheid van aminen tot 1 resp. 2 mol H_2 waren opgenomen. Door behandeling met verdund HCl werden de eventuele Schiffse basen verzeept. Na opname van 1 mol H_2 door een mengsel van ψ-jonon en isoamylamine onder invloed van Pt als katalysator werd geen amine geisoleerd, maar wel werd voor 70% een neutraal product teruggewonnen met een kookpunt gelijk aan dat van ψ-jonon.

Hydrogenering van ψ-jonon en isoamylamine tot 2 mol H_2 was opgenomen gaf in 30% opbrengst een aminoverbinding, terwijl voor het overige gedeelte neutrale stof werd geisoleerd. Werd in aanwezigheid van phenylisopropylamine gereduceerd tot de H_2-opname 2 mol bedroeg, dan werd in 15% opbrengst aminoverbinding geisoleerd, terwijl het phenylisopropylamine in 72% opbrengst werd teruggewonnen.
Werd tenslotte ψ-jonon met behulp van Pt in aanwezigheid van methylamine gehydrogeneerd tot een H_2-opname van 2 mol had plaatsgevonden, dan werd voor ruim 50% aminoverbinding geisoleerd. Reductie van ψ-jonon met Raney nikkel in aanwezigheid van resp. ammoniak en methylamine tot een H_2-opname van 2 mol heeft plaats gevonden geeft de aminoverbindingen in 10 resp. 20% opbrengst, terwijl voor 90 resp. 80% neutrale stof wordt teruggewonnen.

Conclusies

De hydrogenering van α- resp. β-jonon met Pt-katalysator leidt tot cis-tetrahydrojonon en die van ψ-jonon tot hexahydro-ψ-jonon, terwijl de keto-groep niet of nauwelijks wordt aangetast. Bij de Schiffse basen wordt daarentegen de ketimine-groepering gereduceerd voordat de laatste dubbele band in de α-, β- en ψ-jonylrest wordt gehydrogeneerd. Op grond van wat boven is gezegd over het verloop van de hydrogenering in het algemeen, over die van jononen, over het verloop van de hydrogenering van de Schiffse basen en de analyses van de reactiemengsels verkregen na opname van 1 tot 4 mol H_2, is het volkomen verantwoord het volgende aan te nemen. In geval de Schiffse basen van α- en β-jonon zijn afgeleid wordt eerst de dubbele band in de zijketen gehydrogeneerd en vervolgens de ketiminegroep, terwijl bij afgeleiden van ψ-jonon eerst de beide geconjugeerde dubbele banden worden gehydrogeneerd en vervolgens de ketimine groep. De knik in het verloop van de H_2-opname bij de bereiding van N-isoamyldihydro-α- resp. β-jonylamine na opname van 1,25 mol H_2 en de isolering in geringe tot matige opbrengst van aminen bij de reductie van ψ-jonon in aanwezigheid van isoamyl-, phenylisopropyl- en methylamine na 2 mol H_2 opname wijst er op, dat tijdens de hydrogenering van bovengenoemde dubbele C=C banden toch ook al reductie van de ketimine groep plaats vindt. Bij verloop van de H_2-opname als hierboven geschetst, zouden dus de volgende structuren voor de dihydro-α-, dihydro-β- en tetrahydro-ψ-jonylaminen moeten worden opgesteld:

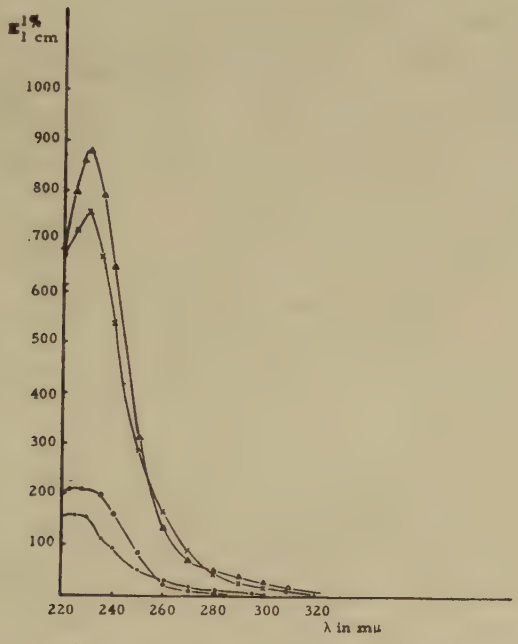


II. *Absorptie spectra*

A. Ultraviolet spectra *)

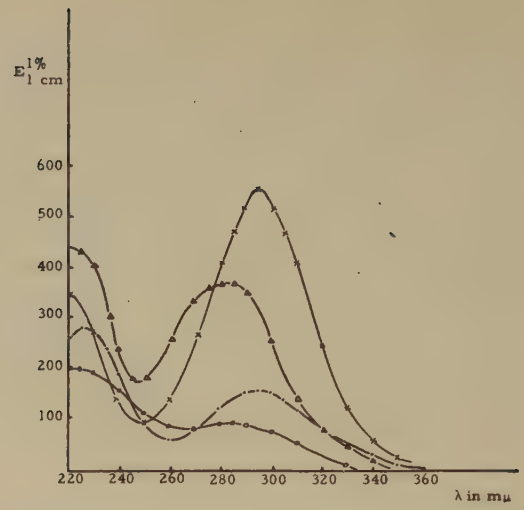
Een systeem van twee resp. drie geconjugeerde dubbele banden vertoont in het ultra violette gebied een absorptie maximum bij resp. ~ 225 mμ en ~ 290 mμ. Is onze onderstelling juist, dat bij de hydrogenering van de ketimine verbindingen afgeleid van α- en β-jonon eerst in hoofdzaak de dubbele band in de zijketen wordt gereduceerd, dan zullen na opname van 1 mol H_2 in beide gevallen slechts hoofdzakelijk geisoleerde dubbele banden zijn overgebleven. Het lag dus voor de hand van enkele verbindingen het U.V. absorptiespectrum te meten.

De U.V.-spectra zijn gemeten in een 0,005 – 0,02% aethanolische oplossing met een Beckman spectrofotometer, model D.U. in een cuvet van 1 cm.

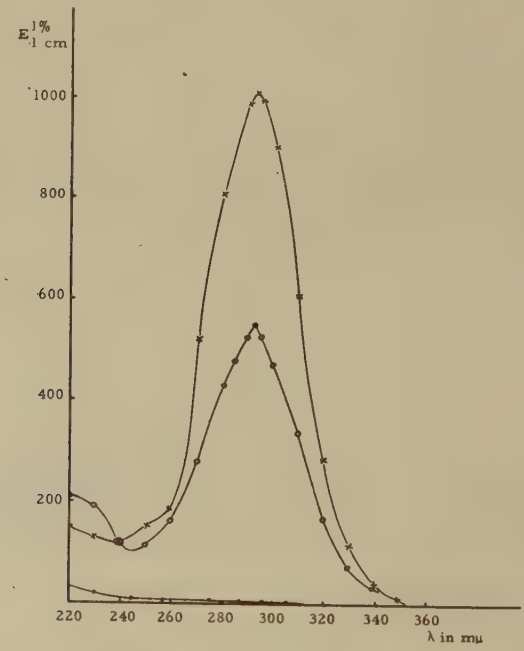


Grafiek IX: U.V. spectra van oplossingen in aethanol van:
Schiffse base van α-jonon en isoamylamine -Δ-Δ-Δ-
α-jonon -X-X-X-
Dihydro-Schiffse base van α-jonon en isoamylamine -○-○-○-
Dihydro-α-jonon -●-●-●-

*) De U.V. absorptie spectra werden gemeten onder de supervisie van Drs F.J. Mulder van de analytische afdeling van het Centraal Laboratorium der N.V. Philips-Roxane.



Grafiek X: U.V. spectra van oplossingen in aethanol van:
Schiffse base van β-jonon en isoamylamine -Δ-Δ-Δ-
β-jonon -X-X-X-
Dihydro-Schiffse base van β-jonon en isoamylamine -O-O-O-
Dihydro-β-jonon -●-●-●-



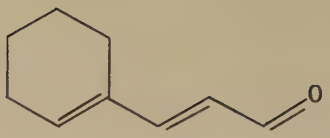
Grafiek XI: U.V. spectra van oplossingen in aethanol van:
ψ-jonon -X-X-X-
Dihydro-ψ-jonon -O-O-O-
Tetrahydro-ψ-jonon -●-●-●-

Vergeleken zijn de ultraviolet absorptie spectra van α-jonon, dihydro-α-jonon, de Schiffse base van α-jonon met isoamylamine en de dihydroverbinding van deze Schiffse base (grafiek IX, waarin de $E^{1\%}_{1\ cm}$ tegen de golflengte is uitgezet). Evenzo zijn vergeleken de overeenkomstige verbindingen van β-jonon (grafiek X). Inderdaad blijken bij de dihydro-verbindingen de absorptie maxima bij 223 mμ, 284 mμ en 295 mμ aanmerkelijk te zijn verminderd. Op het merkwaardige abs. spectrum van β-jonon en afgeleiden komen wij hieronder nog nader terug.

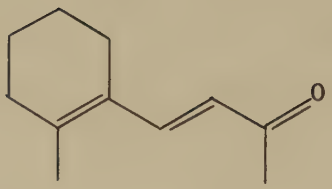
Van de ψ-verbindingen werden de spectra gemeten van ψ-jonon en de hieruit verkregen producten na opname van 1 resp. 2 mol H_2 (grafiek XI). Het blijkt dat de verbinding(en) ontstaan uit ψ-jonon door opname van 1 mol H_2 een absorptie maximum vertoont (vertonen) op dezelfde plaats als het ψ-jonon (292 mμ). De extinctie van het (de) ontstane product(en) bedraagt (bedragen) 56% van die van ψ-jonon. Na opname van 2 mol H_2 is er vrijwel van geen absorptie bij een golflengte groter dan 220 mμ meer sprake. Dit wijst dus duidelijk op directe opname van 4 H atomen vermoedelijk beginnende met 1,4-additie, zodat na opname van 1 mol H_2 uit ψ-jonon een mengsel zou zijn verkregen van ongeveer 50% tetrahydro-ψ-jonon en 50% uitgangsproduct. Deze spectra zouden ook nog kunnen worden verklaard door aan te nemen, dat bij de reductie de met de ketogroep geconjugeerde en de eindstandige dubbele band tegelijkertijd zouden verdwijnen. Dit is niet waarschijnlijk en uit de reactie producten van de oxydatie van tetrahydro-ψ-jonon blijkt dit ook niet het geval te zijn.

De restabsorpties, die bij de dihydro-α- resp. dihydro-β-ketiminoverbindingen nog aanwezig zijn, zouden zijn te verklaren doordat bij de opname van 1 mol H_2 toch reeds een klein gedeelte van de H_2 voor de ketiminegroep zou worden gebruikt. Tenslotte rijst de vraag hoe te verklaren, dat bij de reductie van verbindingen afgeleid van β-jonon niet de tetrahydroverbindingen worden gevormd zoals bij de verbindingen uit de ψ-reeks, aangezien toch hetzelfde systeem van geconjugeerde dubbele banden aanwezig is. Eigenaardig is het U.V. spectrum van β-jonon; het zou als een tussenspectrum van α- en ψ-jonon kunnen worden opgevat.

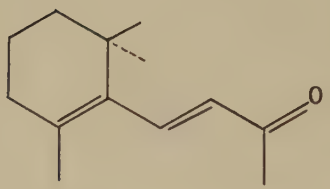
Braude c.s.[31] hebben aangetoond, dat de verlaging van de intensiteit bij 296 mμ moet worden toegeschreven aan het gehinderd zijn van de vlakke structuur van β-jonon door de naburige methylgroepen, terwijl hierdoor tevens een nieuwe absorptiepiek gevonden wordt bij 223 mμ. Zo worden b.v. de volgende abs. spectra gemeten:



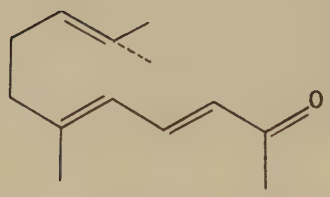
λ_{max} 281 mμ ε_{max} 20.800



λ_{max} 220 mμ ε_{max} 4.000
λ_{max} 296 mμ ε_{max} 20.300



λ_{max} 223 mμ ε_{max} 6.500
λ_{max} 296 mμ ε_{max} 10.700



λ_{max} 291 mμ ε_{max} 21.800

Door het gehinderd zijn van de vlakke structuur en het daarmede gepaard gaande verbreken van de conjugatie zou het dus mogelijk zijn dat bij reductie van β-jonon geen opname van 4 atomen H tegelijkertijd kan plaats vinden; wellicht zal eventuele 1,4-additie niet optreden.
Uit de grafiek X is duidelijk te zien, dat als de verhouding van de toppen bij ong. 225 mμ en bij ong. 295 mμ mag worden opgevat als een maat voor de sterische hindering, de vlakke structuur in de Schiffse base minder zal optreden dan in β-jonon zelf, zodat dus minder kans op directe opname van 4 H-atomen bestaat.

B. Infrarood spectra *)
Het leek ons van belang om van enige van onze verbindingen de infraroodspectra te meten. Enerzijds kon hiermee een bijdrage geleverd worden tot de kennis van infraroodspectra van verbindingen, die wat hun structuur betreft verwant zijn met de jononen. De infraroodspectra van jononen, ironen en hun verschillende re-

*) Deze infraroodspectra werden gemeten door Dr J.Bakker te Eindhoven met behulp van een Grubb-Parsons spectrofotometer.

ductieproducten zijn onderwerp geweest van verschillende studies [24,32,33,34,35] Anderzijds hoopten wij door middel van deze spectra de structuren van onze verbindingen nader te bevestigen wat betreft de plaats van de dubbele band. Gemeten werden de spectra van de volgende verbindingen:

N-isoamyl-dihydro-β-jonylamine	Foto 1
N-isoamyl-dihydro-α-jonylamine	Foto 2
N-isoamyl-tetrahydro-ψ-jonylamine	Foto 3
N-isoamyl-hexahydro-ψ-jonylamine	Foto 4
Dihydro-β-jonylamine	Foto 5
Dihydro-α-jonylamine	Foto 6
N-isoamyltetrahydro(β)jonylamine	Foto 7
Tetrahydro(β)jonylamine	Foto 8
N-isoamyl-β-jonylketimide	Foto 9
N-isoamyl-dihydro-β-jonylketimide	Foto 10
N-isoamyl-α-jonylketimide	Foto 11
N-isoamyl-dihydro-α-jonylketimide	Foto 12
α-jonon	Foto 13
β-jonon	Foto 14
Methylcyclohexaan	Foto 15
C_{14}-β-aldehyde	Foto 16
ψ-jonon	Foto 17
Isophoron	Foto 18

Het bleek nu, dat uit deze spectra wel bepaalde bijzonderheden zijn af te lezen, maar dat toch geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken over de plaats van de nog aanwezige dubbele band. Bekend is, dat de dubbele band, die nog slechts één waterstofatoom draagt, een karakteristiek absorptiemaximum vertoont bij $\sim 820\ cm^{-1}$. Nu blijkt dit absorptiemaximum bij N-isoamyl-dihydro-α-jonylamine ook inderdaad aanwezig, terwijl het bij N-isoamyl-dihydro-β-jonylamine en N-iscamyltetrahydrojonylamine ontbreekt. Bij de overeenkomstige primaire aminen is dit verschil niet te zien, omdat het absorptiemaximum van de met één H-atoom gesubstitueerde dubbele band volkomen verloren gaat in een groot abs. max. van de NH_2-groep. Ook N-isoamyl-tetrahydro-ψ-jonylamine vertoont de absorptie bij 810 – 820 cm^{-1}, terwijl deze bij de hexahydro-verbinding ontbreekt. De tot nu toe vermelde gegevens uit de spectra bevestigen de hierboven aangeduide structuren voor de jonylaminen. Beschouwen we echter het absorptiemaximum bij $\sim 980\ cm^{-1}$, dan blijkt dit bij N-isoamyl-dihydro-α-jonylamine en de overeenkomstige β-verbinding alsmede bij de primaire dihydro-α-

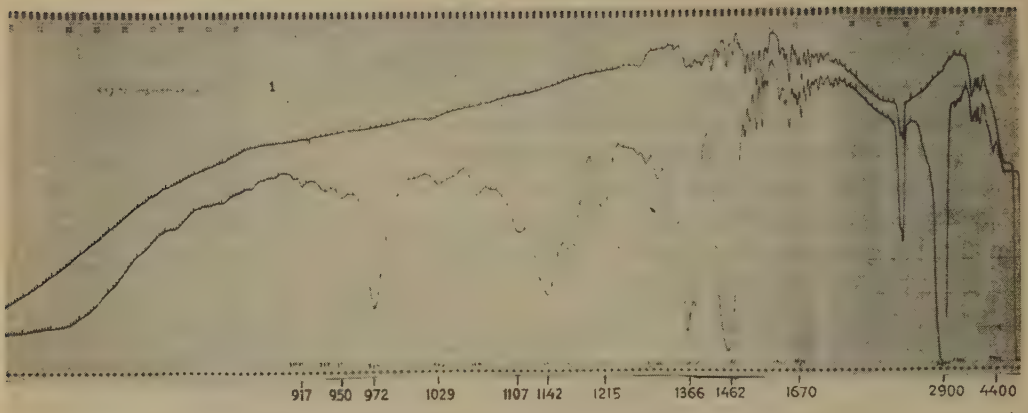


Foto 1. *Infraroodspectrum van N-isoamyldihydro-β-jonylamine.* Laagdikte 20 micron. $\longrightarrow$ c.m.$^{-1}$

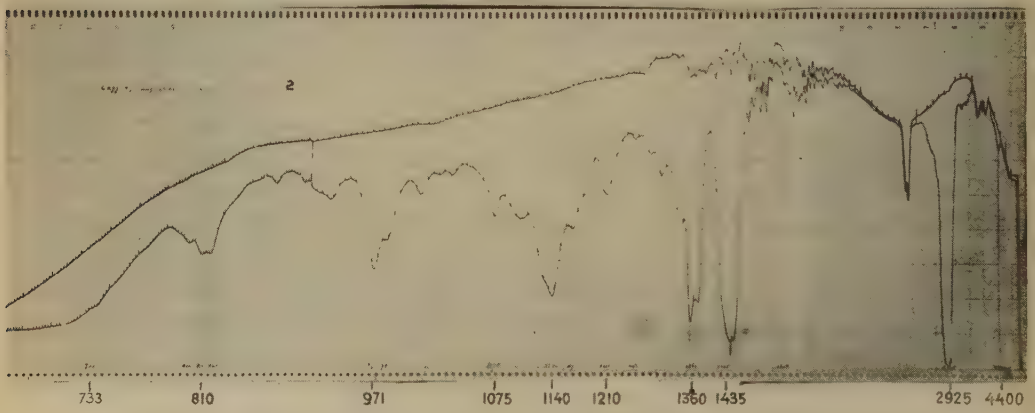


Foto 2. *Infraroodspectrum van N-isoamyldihydro-α-jonylamine.* Laagdikte 20 micron. $\longrightarrow$ c.m.$^{-1}$

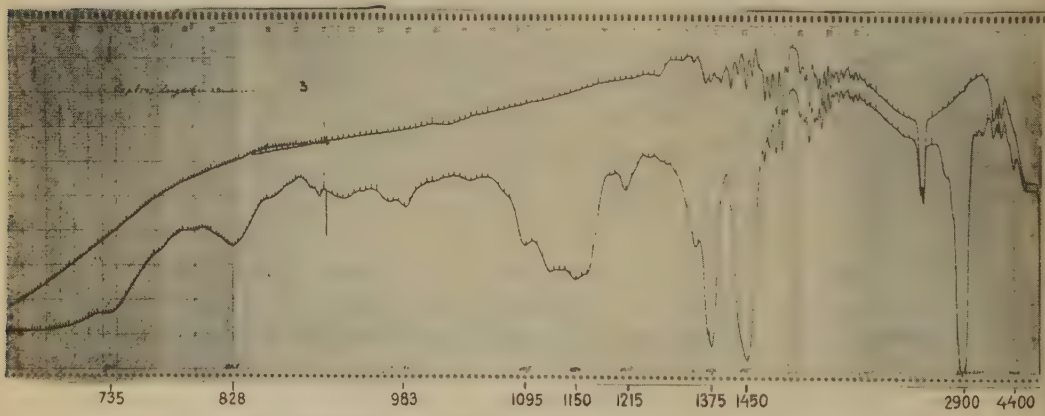


Foto 3. *Infraroodspectrum van N-isoamyltetrahydro-ψ-jonylamine.* Laagdikte 20 micron. $\longrightarrow$ c.m.$^{-1}$

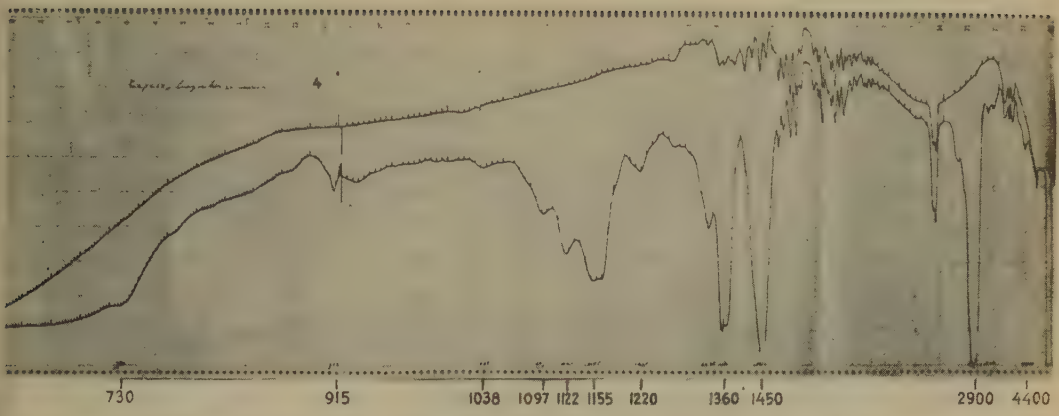


Foto 4. *Infraroodspectrum van N-isoamylhexahydro-ψ-jonylamine.* Laagdikte 20 micron.

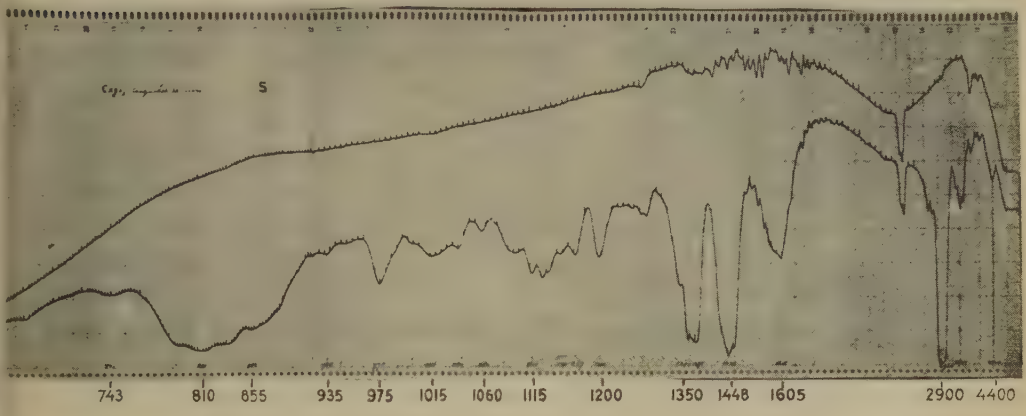


Foto 5. *Infraroodspectrum van dihydro-β-jonylamine.* Laagdikte 20 micron.

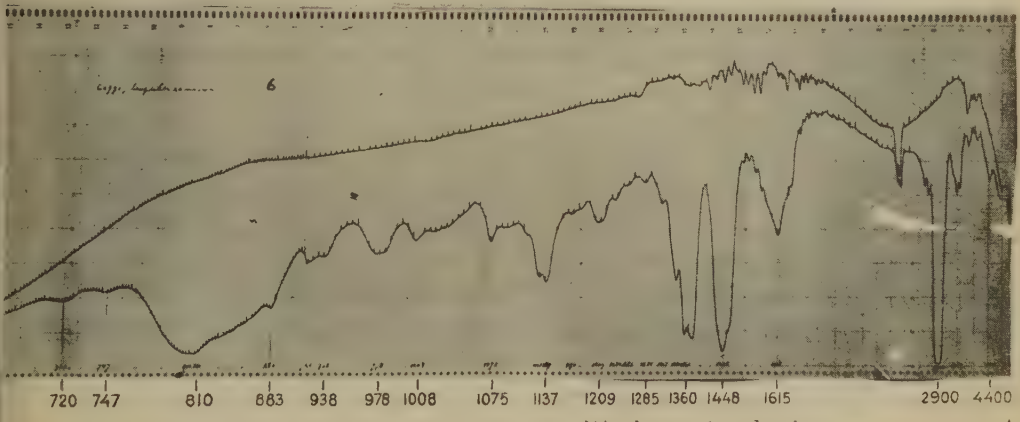


Foto 6. *Infraroodspectrum van dihydro-α-jonylamine.* Laagdikte 20 micron.

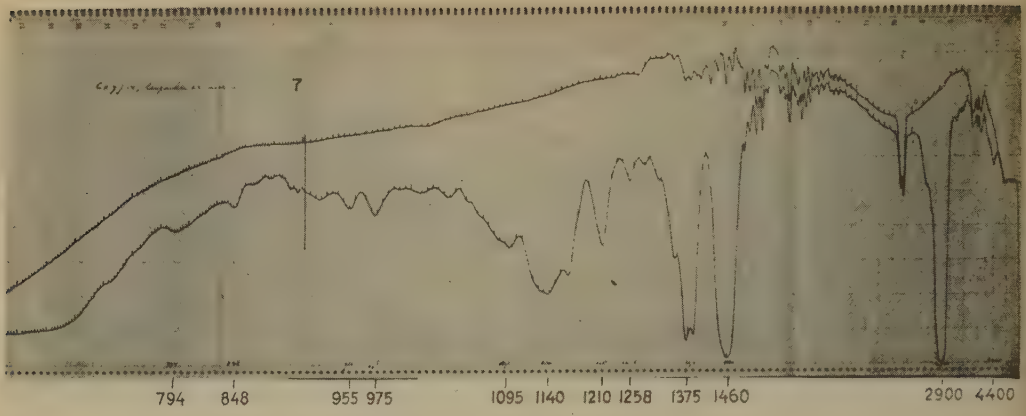


Foto 7. *Infraroodspectrum van tetrahydro(β)jonylamine.*
Laagdikte 20 micron.

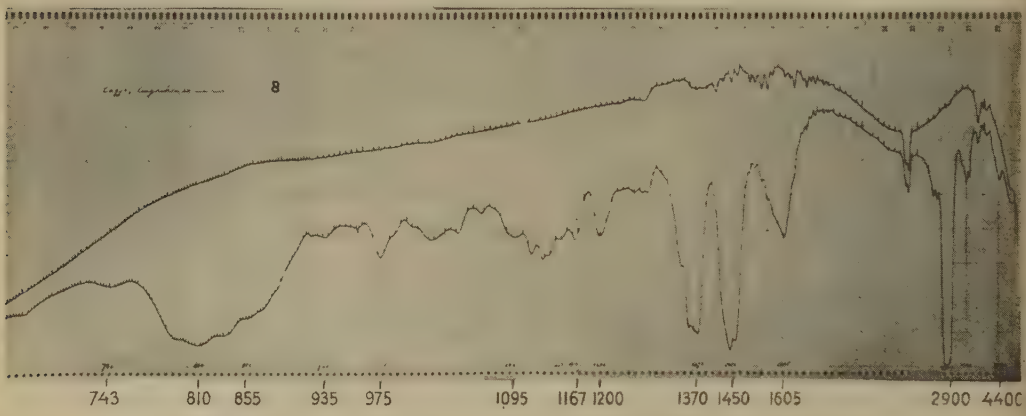


Foto 8. *Infraroodspectrum van tetrahydro(β)jonylamine.*
Laagdikte 20 micron.

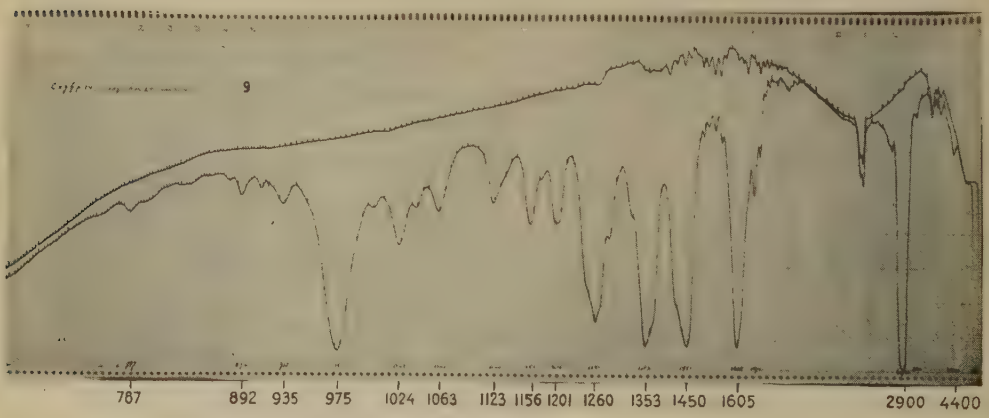


Foto 9. *Infraroodspectrum van N-isoamyl-β-jonylketimide.*
Laagdikte 20 micron.

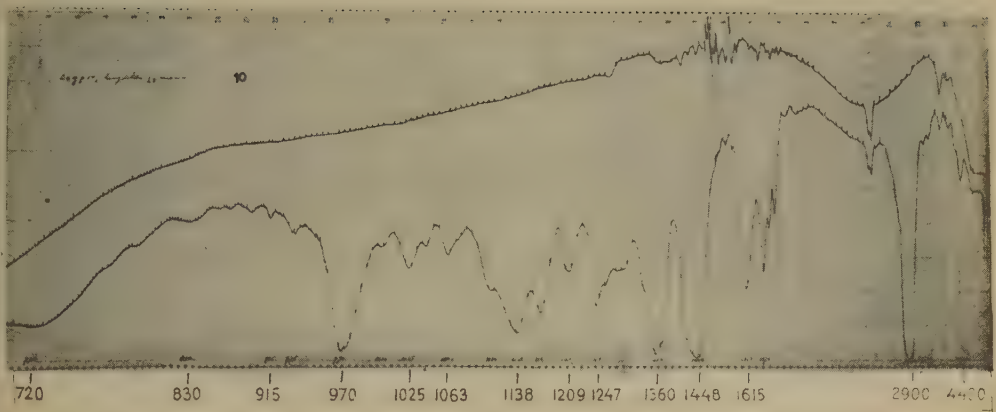


Foto 10. *Infraroodspectrum van N-isoamyldihydro-β-jonylketimide.* Laagdikte 20 micron.

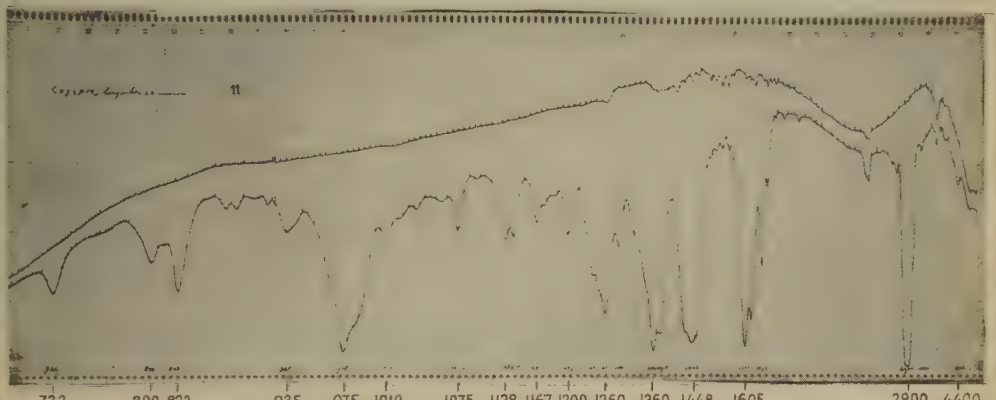


Foto 11 *Infraroodspectrum van N-isoamyl-α-jonylketimide.* Laagdikte 20 micron.

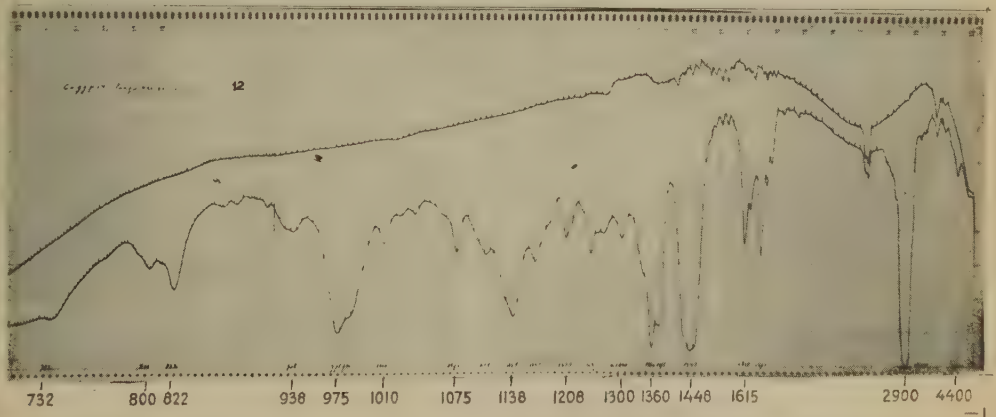


Foto 12. *Infraroodspectrum van N-isoamyldihydro-α-jonylketimide.* Laagdikte 20 micron.

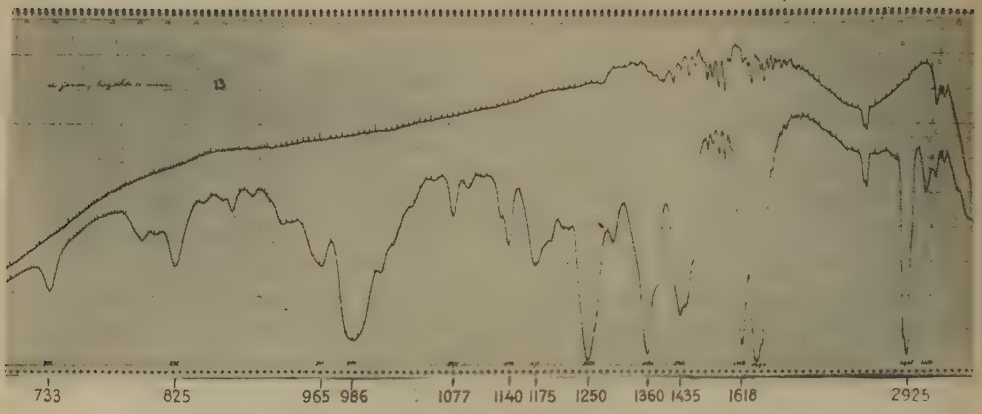


Foto 13. *Infraroodspectrum van α-jonon.*
Laagdikte 10 micron.

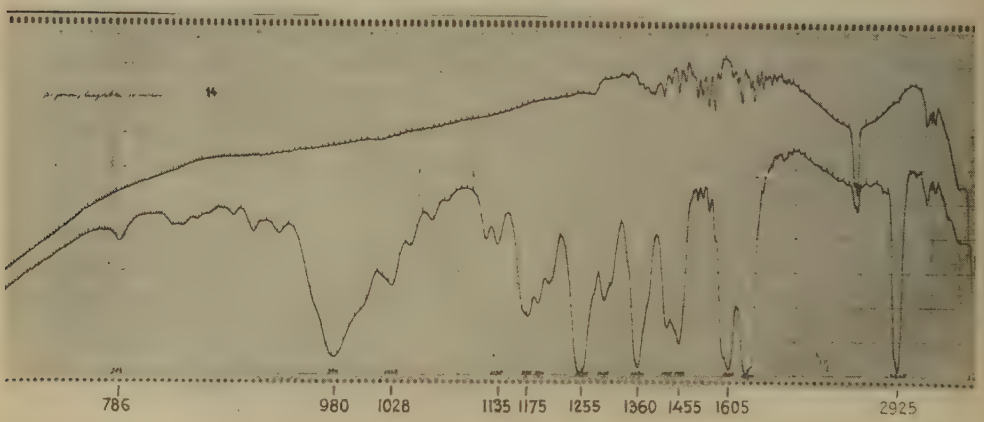


Foto 14. *Infraroodspectrum van β-jonon.*
Laagdikte 10 micron.

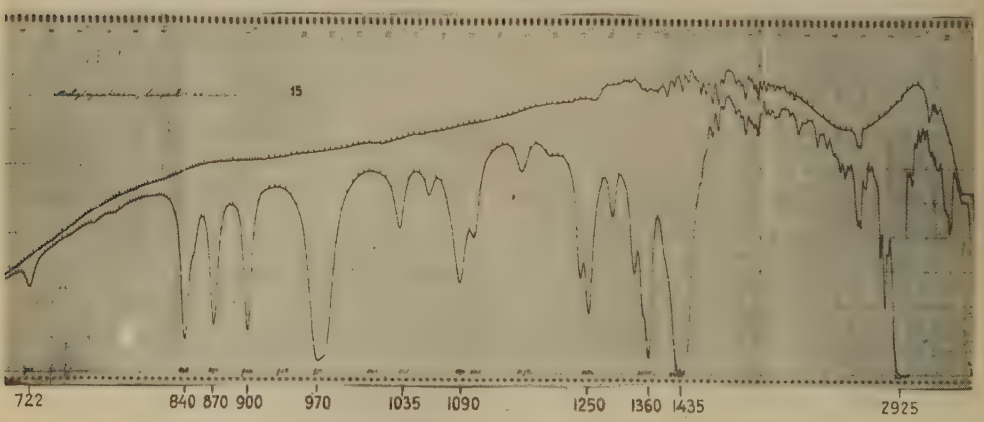


Foto 15. *Infraroodspectrum van methylcyclohexaan.*
Laagdikte 20 micron.

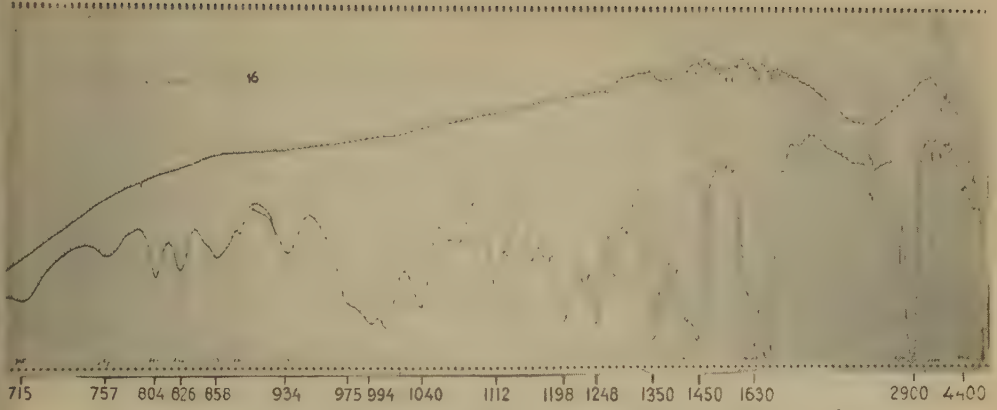


Foto 16. *Infraroodspectrum van-C_{14}-β-aldehyde.*
Laagdikte 20 micron.

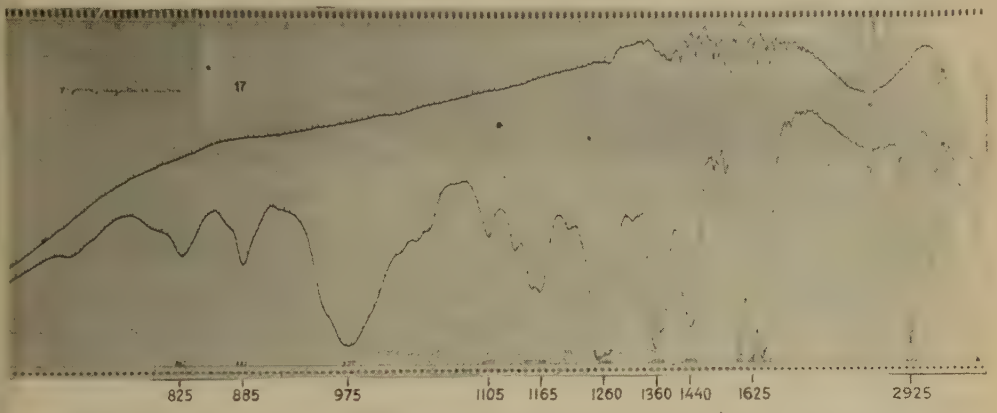


Foto 17. *Infraroodspectrum van ψ-jonon.*
Laagdikte 10 micron.

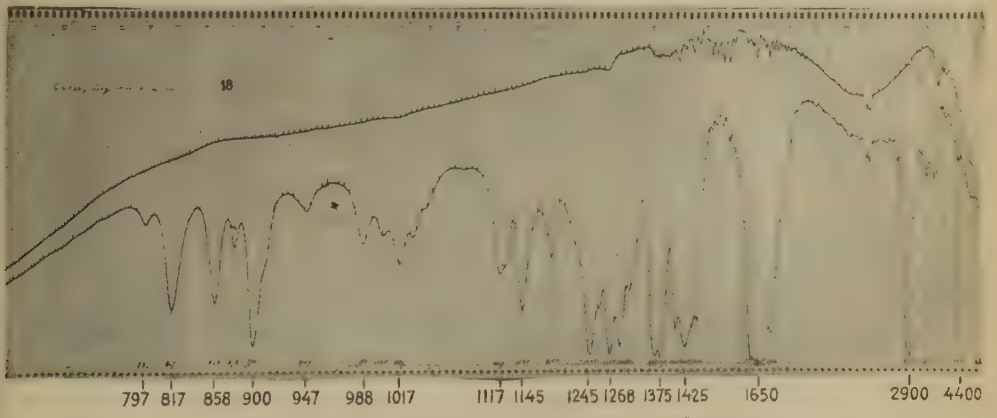


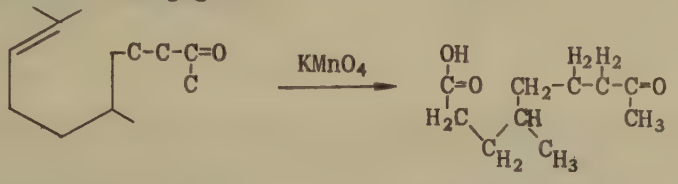
Foto 18. *Infraroodspectrum van isophoron.*
Laagdikte 20 micron.

resp. β-jonylaminen nog aanwezig zij het, dat de intensiteit van dit maximum minder is dan bij de jononen. Nu is het bekend, dat een trans $R-\overset{H}{\underset{|}{C}}=\overset{}{\underset{H}{\underset{|}{C}}}-R_1$ band een absorptie maximum heeft bij ~ 980 cm^{-1}. Dit zou er dus op wijzen, dat de dubbele band in de zijketen nog aanwezig is. Nu is het anderzijds merkwaardig, dat ook N-isoamyl-tetrahydro(β)jonylamine en de overeenkomstige primaire aminoverbinding nog een abs. max. vertonen bij ~ 980 cm^{-1}. Dit doet de vraag rijzen of hier ook andere absorpties kunnen optreden b.v. afkomstig van de cyclohexaan- resp. cyclohexeenkern. Om van de laatste mogelijkheid een indruk te verkrijgen werden van enkele gesubstitueerde cycloalkylverbindingen n.l. methylcyclohexaan, isophoron en C_{14}-β-aldehyde de infraroodspectra gemeten. Alle drie verbindingen vertonen een abs. max. omstreeks 980 cm^{-1}. Vooral de abs. maxima van het C_{14}-β-aldehyde, dat het β-jonon in structuur zeer dicht benadert, bij ~ 980 cm^{-1}, demonstreren duidelijk dat absorptie bij 980 cm^{-1} in deze verbindingen niet uitsluitend afkomstig behoeft te zijn van de trans $R-\overset{H}{\underset{|}{C}}=\overset{}{\underset{H}{\underset{|}{C}}}-R_1$ band. Nadere bestudering van de spectra van N-isoamyl-ketimiden van α- en β-jonon en hun dihydroverbindingen tenslotte leert, dat ook hier bij de dihydro-α-verbinding het abs. max. bij ~ 820 cm^{-1} afkomstig van de dubbele band, die nog slechts één H-atoom draagt, aanwezig is. De absorpties bij 975 cm^{-1} zijn vrijwel onveranderd gebleven. Verder zien we hier bij 1605 cm^{-1} een sterk abs. max. optreden afkomstig van de valentie trilling van een dubbele band. Dit abs. max. treedt op als een dubbele band deel uitmaakt van een geconjugeerd systeem. Bij de dihydroverbindingen is dit abs. max. inderdaad een stuk minder geworden hoewel een duidelijke restabsorptie aanwezig blijft.

Conclusie: Hoewel uit deze infrarood spectra wel enkele aanwijzingen kunnen worden verkregen omtrent het verloop van de hydrogenering en de plaats van de resterende dubbele banden, zijn blijkbaar de spectra van deze grote moleculen toch te complex om op zichzelf een interpretatie van de structuur gemakkelijk mogelijk te maken. Er is nog te weinig bekend over de infrarood spectra van dit type verbindingen om ze geheel bevredigend te analyseren. De op het ogenblik te trekken conclusies bevestigen echter wel de met de andere analysemethoden verkregen gegevens.

III. *Producten van oxydatie reacties*

Daar van de verbindingen afgeleid van tetrahydro-ψ-jonon nog de mogelijkheid openstond, dat de dubbele band op de plaats 5 - 6 was overgebleven - zij het dan ook dat dit niet waarschijnlijk was - werd tetrahydro-ψ-jonon geoxydeerd en werden de oxydatieproducten geanalyseerd. Als oxydatieproduct werd geisoleerd het 3-methyl-ψ-ketoöctaan carbonzuur, waarmede de veronderstelde structuur van tetrahydro-ψ-jonon en de tetrahydro-ψ-jonylaminen voldoende was bewezen. Het verloop van de reactie wordt door het volgende schema weergegeven:



Tetrahydro-ψ-jonon

3-methyl-7-keto-octaan-carbonzuur

Uitvoering van de oxydatie:

Aan een mengsel van 30 g tetrahydro-ψ-jonon en 300 ml water wordt onder flink roeren 50 g $KMnO_4$ in kleine porties toegevoegd. Gelijktijdig wordt bij het reactiemengsel 350 ml 2N H_2SO_4-opl. gedruppeld, zodat het reactiemengsel steeds zuur reageert. Na de toevoeging wordt het reactiemengsel 1 uur bij kamertemp. geroerd. Vervolgens wordt het mengsel gefiltreerd en het neerslag 5 x met 250 ml petroleum aether en 2 x met 250 ml aether geëxtraheerd. Met deze petroleum aether en aether extracten wordt het filtraat geschud. De zo ontstane oplossing in petroleum aether en aether wordt gedroogd met Na_2SO_4 en gefiltreerd. Het oplosmiddel wordt afgedestilleerd. Het residu bedraagt 26 g en het heeft een aeq. gew. 406 (getitreerd met 0,1 N NaOH en phenolphtaleine als indicator). Het residu wordt in vacuo gefractioneerd. Hierbij worden twee fracties opgevangen. I. Kpt. 102 - 115°C/4 mm. Reageert neutraal. Opbrengst 10 g. II. Kpt. 172 - 178°C/4 mm. Aeq. gew. 232 (titratie met 0,1 N NaOH en phenolphtaleine als indicator). Opbrengst 8 g.

Fractie II wordt opgelost in verdunde KOH-opl. en deze oplossing wordt met aether geschud. De waterlaag wordt vervolgens aangezuurd met verdunde HCl-opl. en met aether geëxtraheerd. De opl. in aether wordt gedroogd met Na_2SO_4 en gefiltreerd; de aether wordt verdampt. Het residu heeft aeq. gew. 186 (berekend voor 3-methyl-7-ketoöctaancarbonzuur: 186).

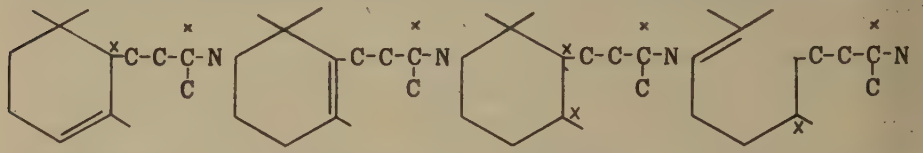
Analyse: gev. C 64,04% en 63,87% H 9,70% en 9,76%
ber. C 64,52% H 9,68%

Van dit ketocarbonzuur wordt het semicarbazon bereid. De zo verkregen verbinding wordt omgekristalliseerd uit methanol tot het smp. constant blijft. Smp. 113 - 114°C.

Analyse: gev. C 53,96% H 8,57% N 17,34%
ber. C 54,21% H 8,64% N 17,28%

Isomeren, die optreden ten gevolge van het aanwezig zijn van een of meer asymetrische C-atomen

De jonylaminen kunnen één of meer asymmetrische C-atomen bevatten, die in onderstaande structuren door x tekens zijn aangegeven:



dihydro-α-verb.	dihydro-β-verb.	Tetrahydro-verb.	Tetrahydro-ψ-verb.
2 asym. C-at.	1 asym. C-at.	3 asym. C-at.	2 asym. C-at.

In geval van de tetrahydrojonylverbindingen zal in het algemeen een aantal mogelijke isomeren vervallen. Bij katalytische hydrogenering van een dubbele band treedt namelijk als regel cis-additie der beide H atomen op. Slechts in twee gevallen zijn door ons de stereo-isomeren gescheiden. In de eerste plaats is het 3,4-dihydro-α-jonylammoniumchloride door kristallisaties in de twee racematen gescheiden (zie hoofdstuk II, pag. 24). Anderzijds is tetrahydrojonylammoniumchloride op drie verschillende manieren bereid:

1) door reductie van 3,4-dihydro-β-jonylamine met Pd als katalysator.
2) door reductie van 3,4-dihydro-β-jonylamine met behulp van Pt.
3) door reductie van 3,4-dihydro-α-jonylamine met behulp van Pt.

De drie zo verkregen hydrochloriden hadden resp. de smeltpunten: 188 – 189°C; 219 – 219,5°C; 194 – 195°C (zie hoofdstuk II, pag. 26). Uit de mengsmeltpunten kon niet worden geconcludeerd omtrent het al dan niet identiek zijn van deze verbindingen. Daarom werden de infraroodspectra van deze stoffen gemeten en bovendien werden röntgenopnamen *) (poederopnamen volgens Debije-Sherrer) gemaakt. Het bleek, dat de infraroodspectra zowel als de röntgenfoto's van de verbindingen met de smeltpunten 188 – 189°C resp. 194 – 195°C volkomen identiek waren. De stof met smeltpunt 219 – 219,5°C daarentegen had een infraroodspectrum afwijkend van deze twee verbindingen; hetzelfde gold voor de röntgenopname (zie röntgenfoto's A, B en C). Deze röntgenopnamen werden als volgt uitgevoerd: de monsters werden gepoederd en in capillairen van Lindenmann-glas gebracht. Vervolgens werd de capillair gemonteerd op een Debije-Sherrer camera met een straal van 2,87 cm. Er werd

*) De röntgenopnamen werden gemaakt door Dr C. Romers in het organisch chemisch laboratorium der Rijksuniversiteit te Leiden.

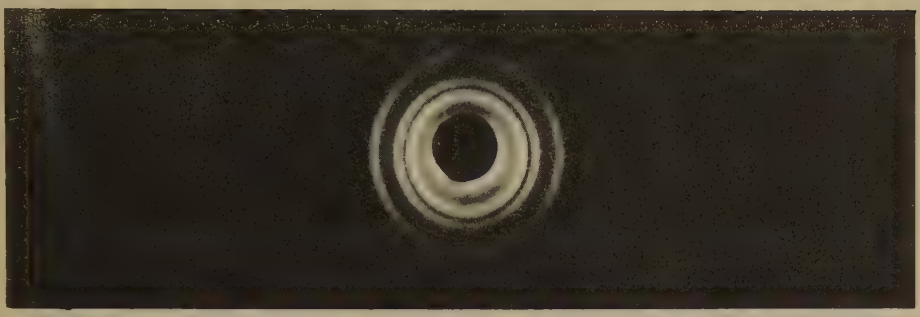


Foto A. Debije-Sherrer opname van tetrahydro(β)jonylammoniumchloride met smp. 188 – 189°C, verkregen door hydrogenering van dihydro-β-jonylamine met Pd als katalysator.

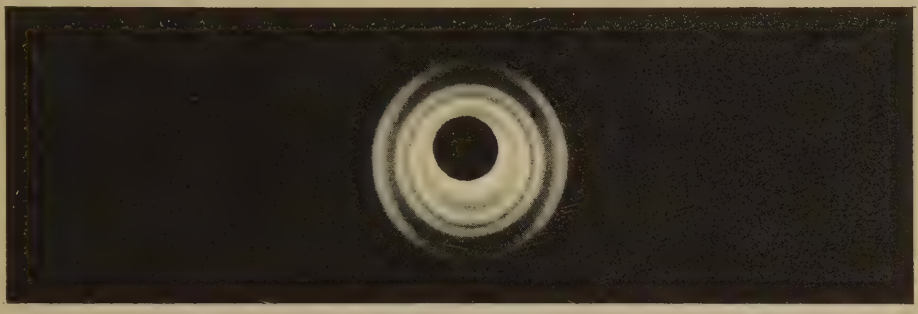


Foto B. Debije-Sherrer opname van tetrahydro(α)jonylammoniumchloride met smp. 194 – 195°C, verkregen door hydrogenering van dihydro-α-jonylamine met Pd als katalysator.

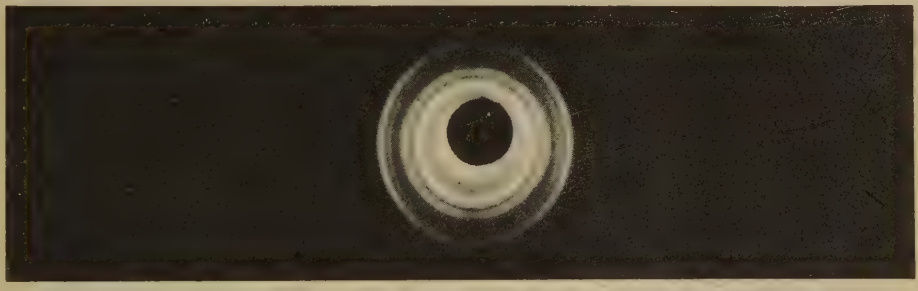


Foto C. Debije-Sherrer opname van tetrahydro(β)jonylammoniumchloride met smp. 219 – 219,5°C, verkregen door hydrogenering van dihydro-β-jonylamine met Pt als katalysator.

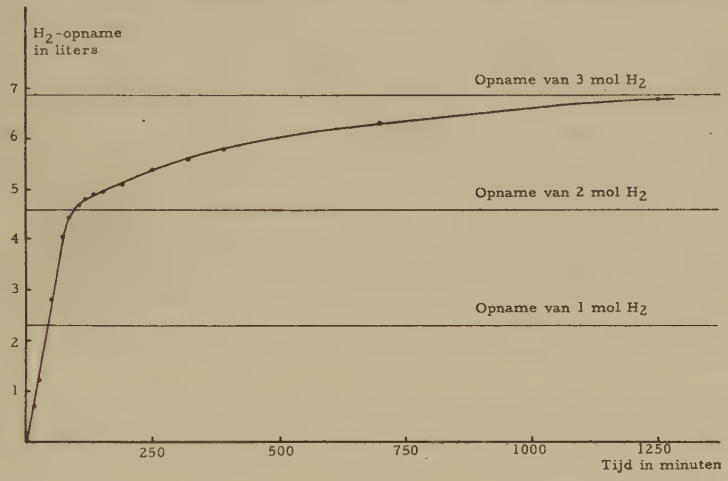
met nikkelfoelie gefilterde koperstraling gebruikt: Cu K_α = 1,542 Å. Bij meting blijkt, dat de foto's A en B identiek zijn. De plaats van de ringen zowel als de intensiteitsverdeling blijkt dezelfde. In foto C blijken echter ten opzichte van A en B kleine

verschillen op te treden. Foto C heeft wel de meeste lijnen, die in A en B ook optreden, maar de intensiteitsverdeling klopt er niet volledig mee. Tevens mist foto C enkele lijnen (b.v. de sterke lijn, die optreedt bij 25,7 mm; dit is de dubbele afstand tussen de twee op de foto voorkomende gedeelten van deze lijn) en er treedt ook een nieuwe lijn op (bij 35,5 mm). Interessant is, dat uit 3,4-dihydro-β-jonylamine door reductie met Pd hetzelfde product wordt verkregen als door reductie van 3,4-dihydro-α-jonylamine met Pt, maar een ander product als door reductie van 3,4-dihydro-β-jonylamine met Pt. De stereo-isomeren bezaten geen significant verschil in spasmolytische activiteit, zodat bij andere reductieproducten van het scheiden van isomeren werd afgezien.

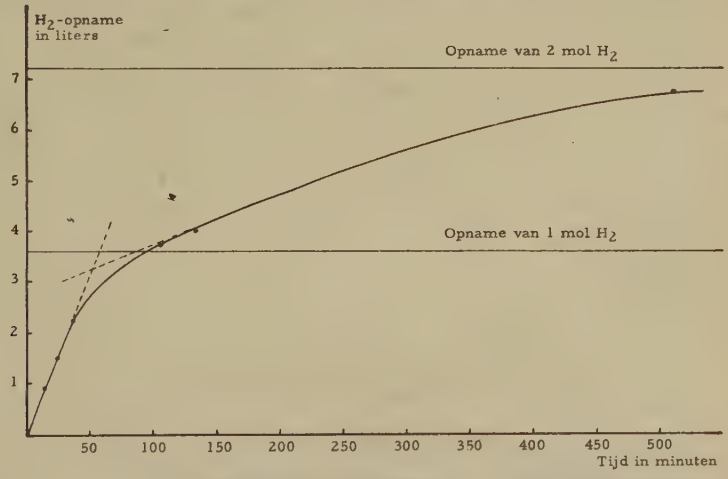
Literatuurlijst Hoofdstuk III

1. E.F. Armstrong, T.P. Hilditch: Proc.Roy.Soc. **108A**, 121 (1925)
2. G.W. Wheland: Advanced Organic Chemistry, 2nd Ed. (1949) pag. 299 – 301.
3. H. Adkins, R.L. Shriner: Organic Chemistry by H.Gilman (1943) 2nd Ed. Vol. I. Chapter 9, pag. 779, e.v.
4. R.P. Linstead c.s.: J. Am. Chem. Soc. **64**, 1985 (1942).
5. K.N. Campbell, B.K. Campbell: Chem. Revs. **31**, 77 (1942).
6. A. Skita: Ber. **45**, 3313 (1912).
7. L. Ruzicka: Helv. Chim. Acta **2**, 352 (1919).
8. L. Ruzicka, W. Fischer: Helv. Chim. Acta **17**, 633 (1934).
9. R.G. Gould, A.F. Thompson: J. Am. Chem. Soc. **57**, 340 (1935).
10. L. Palfray, S. Sebatay, J. Kandel: Compt.rend. **203**, 1376(1936).
11. J. Kandel: Ann. chim. **11**, 73 (1939).
12. A. Halasz: Ann. chim. **14**, 318 (1940).
13. Y.R. Navès, P. Bachmann: Helv. Chim. Acta **26**, 2151 (1943).
14. Y.R. Naves: Helv. Chim. Acta **30**, 769 (1947).
15. L. Ruzicka, C.F. Seidel: Helv. Chim. Acta **31**, 160 (1948).
16. L. Ruzicka, G. Büchi, O. Jeger: Helv.Chim.Acta **31**, 293 (1948)
17. V. Prelog, H. Frick: Helv. Chim. Acta **31**, 417 (1948).
18. L. Ruzicka, C.F. Seidel, M. Pfeiffer: Helv. Chim. Acta **31**, 827 (1948).
19. L. Ruzicka, O. Dürst, O. Jeger: Helv.Chim.Acta **30**, 353 (1947)
20. Y.R. Naves, P. Ardizio: Helv. Chim. Acta **32**, 206 (1949).
21. J.F. Grove, H.H.S. Bovington: Ann. Appl. Biol. **34**, 113 (1947)
22. Y.R. Naves: Helv. Chim. Acta **32**, 1064 (1949).
23. H. Sobotka, J.D. Chanley: J. Am. Chem. Soc. **71**, 4136 (1949).
24. A. Caliezi, H. Shinz: Helv. Chim. Acta **33**, 1129 (1950).
25. L. Colombi, A. Bosshard, H. Shinz, C.F. Seidel: Helv. Chim. Acta **34**, 265 (1951).

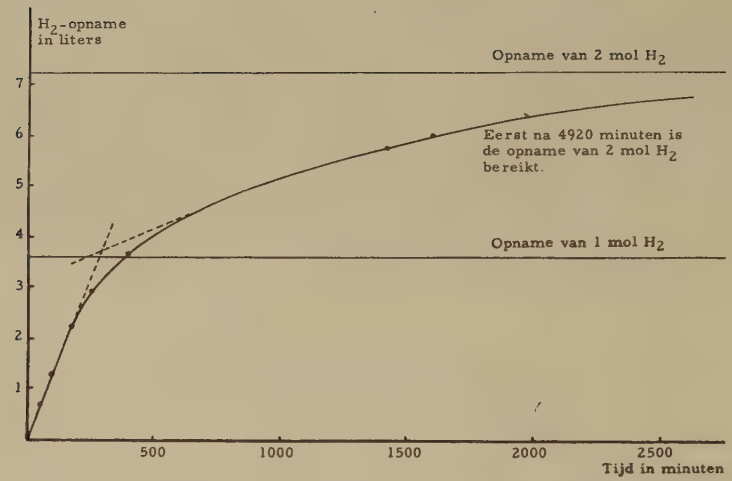
26. A.F. Thompson, N.A. Milas, Ida Rovno: J. Am. Chem. Soc. **63**, 752 (1941).
27. W. Oroshnik, A.D. Mebane: J. Am. Chem. Soc. **71**, 2062 (1949).
28. J. Kandel: Compt. rend. **205**, 994 (1937).
29. P. Bächli, H. Shinz: Helv. Chim. Acta **34**, 1160 (1951).
30. R.E. Meyer: Helv. Chim. Acta **18**, 282 (1935).
31. E.A. Braude c.s.: J. Chem. Soc. 1890 (1949).
32. H. Günthard, L. Ruzicka: Helv. Chim. Acta **31**, 642 (1948).
33. Y.R. Naves, J. Lecomte: Compt. rend. **233**, 389 (1951).
34. Y.R. Naves, J. Lecomte: Bull. soc. chim. France 112 (1953).
35. Y.R. Naves, J. Lecomte: Bull. soc. chim. France 964 (1954).



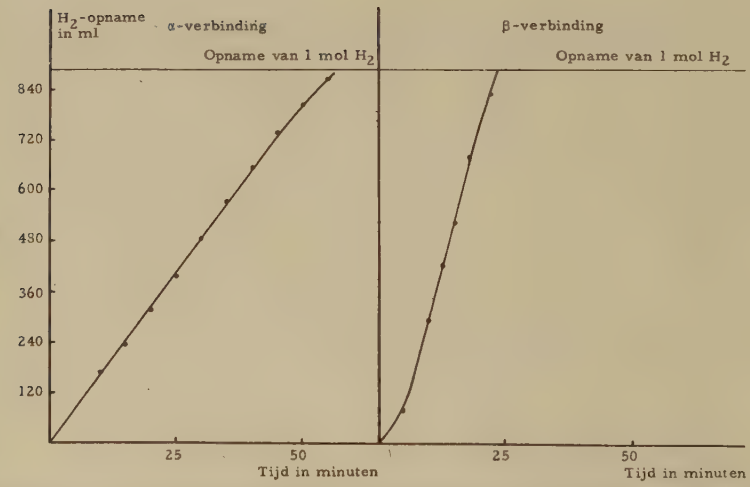
Grafiek I: Verloop van de H_2-opname bij de hydrogenering van ψ-jonon met Pt als katalysator.



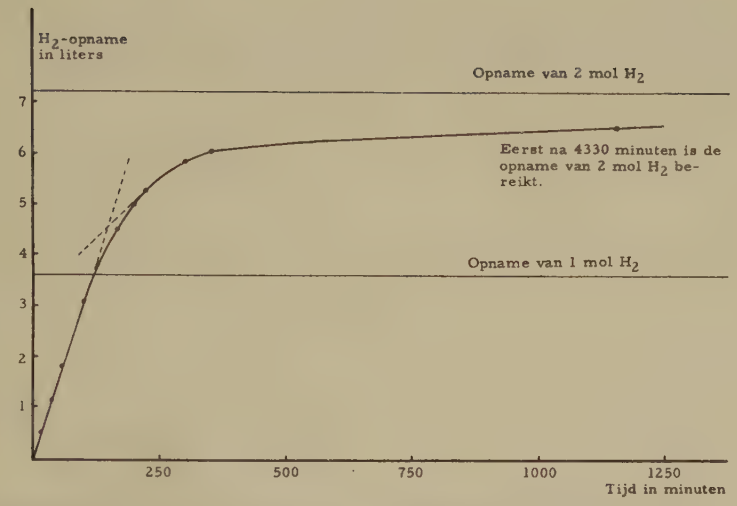
Grafiek II: Verloop van de H_2-opname bij de hydrogenering van α-jonon in aanwezigheid van ammoniak met Raney-nikkel als katalysator.



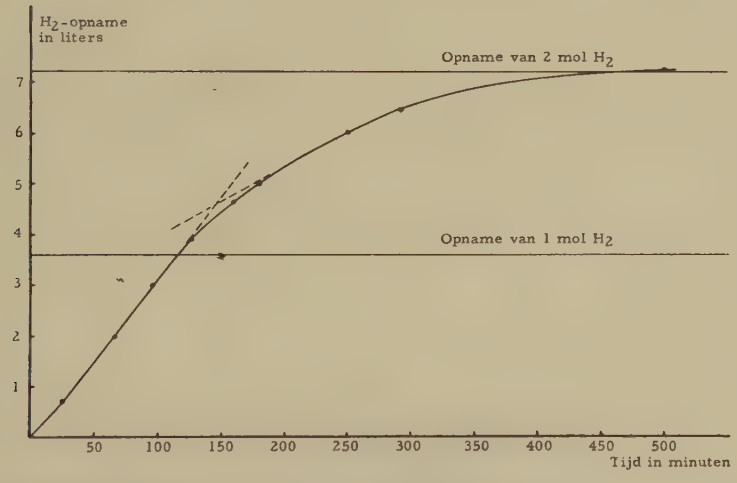
Grafiek III: Verloop van de H_2-opname bij de hydrogenering van β-jonon in aanwezigheid van ammoniak met Raney-nikkel als katalysator.



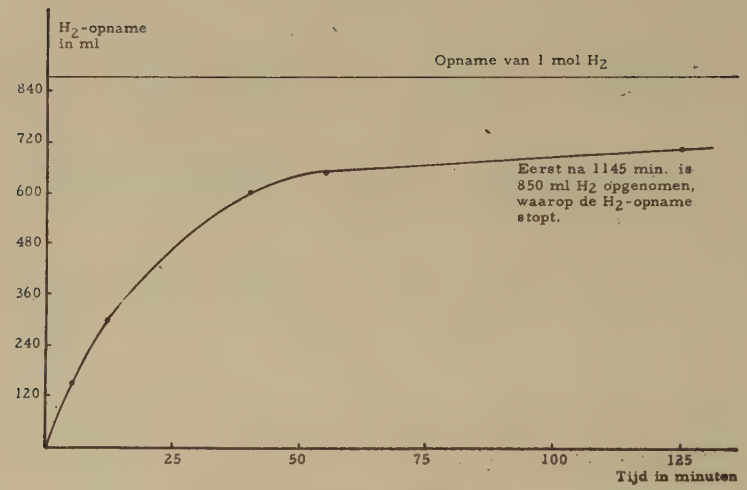
Grafiek IV: Verloop van de H_2-opname bij de hydrogenering van de Schiffse basen van α- resp. β-jonon en iso-amylamine met Pt als katalysator.



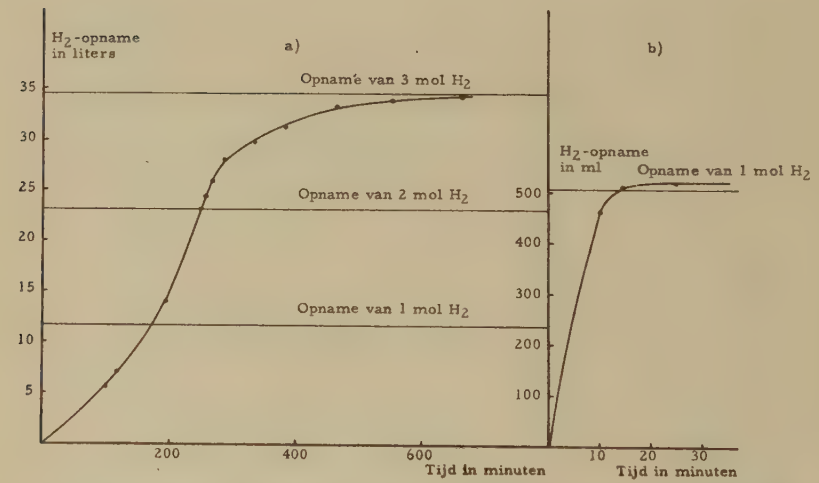
Grafiek V: Verloop van de H_2-opname bij de hydrogenering van α-jonon in aanwezigheid van isoamylamine met Pt als katalysator.



Grafiek VI: Verloop van de H_2-opname bij de hydrogenering van β-jonon in aanwezigheid van isoamylamine met Pt als katalysator.



Grafiek VII: Verloop van de H_2-opname bij de hydrogenering van N-isoamyl-dihydro-β-jonylamine met Pt als katalysator in zoutzuur milieu.



Grafiek VIII: a) Verloop van de H_2-opname bij de hydrogenering van ψ-jonon in aanwezigheid van isoamylamine met Pt als katalysator.
b) Verloop van de H_2-opname bij de hydrogenering van N-isoamyltetrahydro-ψ-jonylamine met Pt als katalysator in zoutzuur milieu.

Hoofdstuk IV

PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN VAN DE N-HOUDENDE JONYLVERBINDINGEN

Inleiding

Zoals in hoofdstuk I reeds werd aangegeven, kunnen de spasmolytica in verschillende groepen worden onderverdeeld:

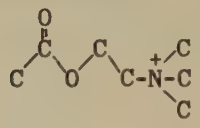
1. De musculotrope spasmolytica. Dit zijn stoffen, die een directe werking op de spier hebben.
2. De neurotrope spasmolytica. Deze stoffen grijpen aan in het mechanisme, dat verantwoordelijk is voor de prikkeloverdracht van de zenuw op de spier. Zij zijn onder te verdelen in:
   a) de parasympathicolytica, welke de prikkeloverdracht (vooral de overdracht op de spier) in het para-sympatische systeem, hoofdzakelijk de nervus vagus, remmen. Zij zijn antagonisten van het acetylcholine, de stof, die bij de prikkeloverdracht in het genoemde systeem een rol speelt.
   b) de sympathicolytica, welke vooral de prikkeloverdracht in het sympatische systeem remmen; zij zijn antagonisten van het adrenaline en het arterenol. Deze twee stoffen spelen een rol bij de prikkeloverdracht in het sympatische systeem.
3. De anti-histaminica. Dit zijn stoffen, die op specifieke wijze het histamine, in het bijzonder ook de door histamine opgewekte spasmen, antagoneren.

Van de parasympathicolytica is het in de natuur voorkomende atropine een prototype. Het is een competitieve antagonist van het acetylcholine d.w.z. atropine en acetylcholine concurreren om dezelfde specifieke plaats op de gladde spiercel (receptor). Deze receptoren zijn dezelfde, waarop het physiologisch aan het einde van de parasympathicus afgescheiden acetylcholine zijn werking ontplooit. Toediening van acetylcholine aan een organisme zal dan ook een nabootsing van het effect van de parasympathicus tengevolge hebben, vandaar de naam parasympathicomimetica voor stoffen met acetylcholinewerking. Hiertegenover staat het atropine als parasympathicolyticum. Op grond van het feit, dat atropine en acetylcholine affiniteit hebben ten opzichte van dezelfde receptor, mogen wij verwachten, dat er een zekere overeenkomst in hun chemische structuren resp.

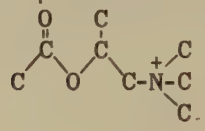
physisch-chemische eigenschappen zal bestaan. Inderdaad zijn nu atropine en acetylcholine beide esters, waarin (althans bij physiologische pH) een ammoniumgroep in de alcoholrest aanwezig is. Op grond van structuuranalogieën zijn een groot aantal parasympathicomimetica en -lytica gesynthetiseerd, waarbij vooral binnen de groepen onderling, maar ook tussen beide groepen sterke structuurverwantschap bestaat, zoals uit onderstaande voorbeelden kan blijken:

Parasympathicomimetica

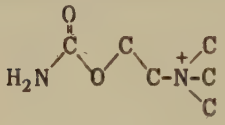
Acetylcholine



Acetyl-β-methylcholine

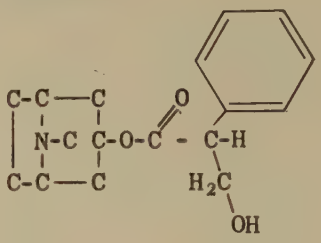


Carbaminoylcholine

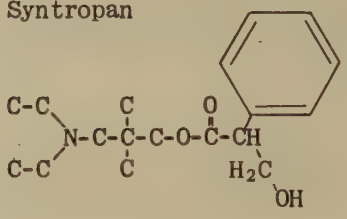


Parasympathicolytica

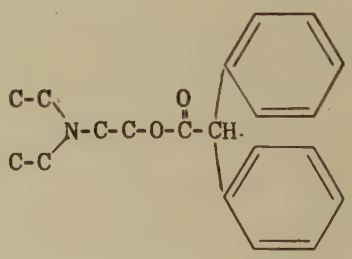
Atropine



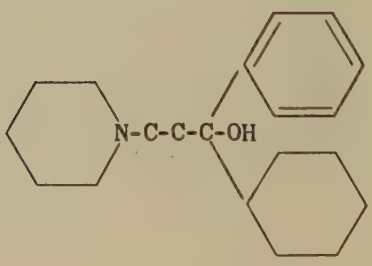
Syntropan



Trasentine



Trihexyphenidyl



Terwijl de relatie tussen atropine en acetylcholine er één is van competitieve aard, vinden we dat tussen papaverine en acetylcholine een dergelijke specifieke relatie niet bestaat. De agonist en „antagonist" grijpen in dit laatste geval aan op verschillende receptoren.

De door ons bestudeerde groep van verbindingen heeft, zoals hierna zal worden aangetoond, een spasmolytische werking, die van musculotrope aard is. Omtrent het werkingsmechanisme van dit soort stoffen is nog weinig bekend. Beschouwingen, zoals die voor de relatie parasympathicomimetica-parasympathicolytica gehouden kunnen worden, gaan hier niet op. In het algemeen kan gezegd worden, dat bij de musculotrope spasmolytica een geringere structuurspecificiteit wordt gevonden dan bij de parasympathicolytica het geval is. Dit wordt gedemonstreerd doordat verbindingen van zeer uiteenlopende structuur tot deze groep van spasmolytica behoren zoals papaverine, khelline, nitro-glycerine, theophylline, esters van amandelzuur. Mogelijk hebben deze verbindingen, hoewel geklassificeerd als musculotroop, toch verschillende aangrijpingspunten. Het is nog steeds niet duidelijk, of bij de z.g. papaverineachtige verbindingen ook gedacht moet worden aan een competitief principe dan wel dat wij hier te doen hebben met een algemeen physisch-chemisch effect, b.v. de verandering van de grensvlakspanning of de permeabiliteit van de celmembraam. Door het weinig duidelijke verband tussen structuur en werking bij de musculotrope spasmolytica, konden wij bij de synthese van de in hoofdstuk II beschreven verbindingen niet uitgaan van richtinggevende hypothesen. De richting, welke wij bij de keus der te synthetiseren verbindingen volgden, werd voor een belangrijk gedeelte bepaald door de reeds verkregen pharmakologische gegevens.

In het voorgaande werd in hoofdzaak gesproken over de relatie tussen het pharmacon en het receptorsysteem. Bij de vraag of een in deze zin spasmolytisch werkende stof ook klinische betekenis kan hebben, dienen wij verschillende andere criteria in acht te nemen, zoals:

1. De toxiciteit. De bruikbaarheid van een therapeuticum kan worden weergegeven door de „therapeutische index": $\frac{ED_{50}}{TD_{50}}$ (ED_{50} resp. TD_{50} zijn de doseringen, waarbij vijftig procent van de proefobjecten reageren met een bepaald therapeutisch dan wel toxisch effect).
2. De snelheid van de werking (de resorptie). Deze hangt ook samen met de wijze van toediening.
3. De duur van de werking, die afhankelijk is van afbraak en uitscheiding.

4. De specificiteit, ook wel genoemd het werkingsspectrum van de stof. De parasympathicolytica b.v. antagoneren in hoofdzaak spasmen veroorzaakt door de tussenkomst van de parasympathicus, terwijl papaverine in het algemeen spastische toestanden in alle gladde spieren (b.v. zowel van de darm als vaatwand) kan opheffen, dus een breder werkingsspectrum heeft.

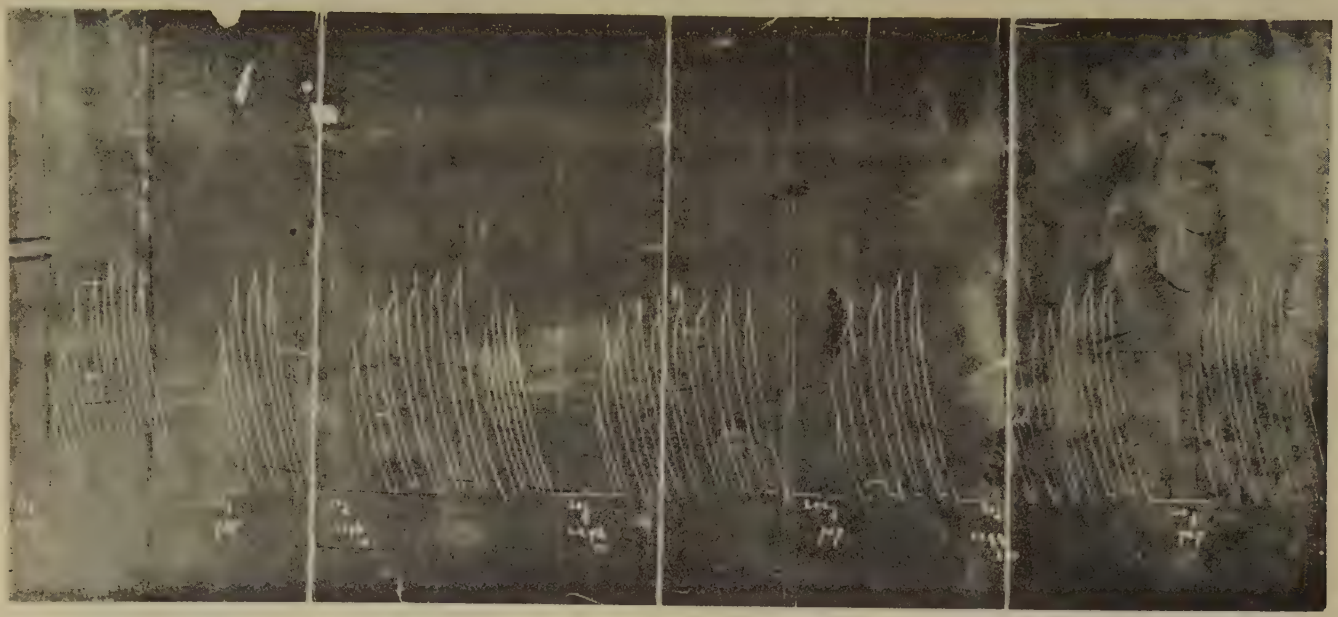
Methodiek

De bepaling van de spasmolytische activiteit in vitro werd uitgevoerd aan de geisoleerde dunne darm van de cavia, opgehangen in Tyrodeoplossing, volgens Magnus *)[1,2]. Bij de toepassing van deze techniek bestaan twee mogelijkheden:

1) Het toevoegen van een spasmogeen, gevolgd door de toevoeging van de spasmolytisch werkzame stof, waarbij men deze laat inwerken tot een optimum aan spasmolytisch effect is bereikt.
2) Het toedienen van een spasmogeen, uitwassen hiervan, toediening van de spasmolytisch werkzame stof, gevolgd door de toediening van het spasmogeen. Hierbij is de vermindering van de door het spasmogeen veroorzaakte contractie een maat voor de spasmolytische werking. Het is duidelijk, dat bij toepassing van de tweede mogelijkheid de gevonden spasmolytische activiteit aanzienlijk kan verschillen, afhankelijk van de tijd, waarin men het spasmolyticum laat inwerken. Voor langzaam inwerkende spasmolytica zal bij toepassing van de tweede techniek de kans bestaan, dat men lage waarden vindt voor de spasmolytische activiteit. Door bij de onder 2) genoemde mogelijkheid afwisselend spasmogeen en spasmolyticum toe te dienen en uit te wassen, krijgt men een indruk van de snelheid, waarmee de spasmolytische stof door uitwassing verdwijnt. (Zie figuur I.)

Van belang was te onderzoeken, of de spasmolytische werking van de door ons gesynthetiseerde aminen geklassificeerd kon worden in de indeling, welke in de inleiding werd aangegeven. In verband met het gebruikte proefobject komen in eerste instantie drie spasmogenen in aanmerking n.l. acetylcholine, histamine en bariumchloride. Zoals bekend vindt men voor de parasympathicolytica een uitgesproken werkingsoptimum ten opzichte van acetylcholine en voor de anti-histaminica ten opzichte van histamine. Voor de

*) De bepaling van de spasmolytische activiteit werd verricht door Prof. Dr.E.J. Ariëns, R.K. Universiteit te Nijmegen en Drs. Th.W.J. Hendriksen, pharmakologisch laboratorium van de N.V. Philips-Roxane.



Figuur I. Na toevoeging van Cxpb 111 en Cxgg 230 moet verscheidene malen afwisselend worden uitgewassen en spasmogeen toegediend voordat de maximale contractie weer is bereikt.

groep der musculotrope spasmolytica vindt men daarentegen geen duidelijk optimum ten opzichte van een der vermelde spasmogenen. Zoals uit Tabel IA *) mag worden afgeleid, kunnen de door ons onderzochte secundaire en tertiaire aminen op grond hiervan geklassificeerd worden als musculotrope spasmolytica of „papaverine achtige" stoffen. In Tabel IB zijn voor een groot aantal aminen de spasmolytische activiteiten weergegeven ten opzichte van acetylcholine en bariumchloride. Hierbij blijkt weer duidelijk, dat de orde van grootte van de spasmolytische activiteit ten opzichte van beide spasmogenen gelijk is. De onderstelling, dat de in het onderzoek betrokken primaire, secundaire en tertiaire aminen „papaverine-achtige" werking hebben, is dus zeker gerechtvaardigd. In verband hiermee is het niet noodzakelijk om alle door ons gesynthetiseerde stoffen te toetsen ten opzichte van elk der spasmogenen. Daar het werken met acetylcholine of doryl als spasmogeen beter reproduceerbare waarden oplevert, zijn deze beide stoffen meestal als spasmogeen gebruikt, terwijl anderzijds het bariumchloride in vele gevallen naast het acetylcholine als spasmogeen werd gebruikt.

De werkzaamheid van de onderzochte stoffen is aangegeven ten opzichte van de werkzaamheid van papaverine als eenheid. Bij vergelijking van series nauw verwante aminen bleken meer constante resultaten te worden verkregen door uit een dergelijke serie een amine als standaard te kiezen en de andere aminen uit een dergelijke reeks met dit standaard-amine te vergelijken. Uiteraard moet de werking van een dergelijk tot standaard verkozen amine zeer nauwkeurig ten opzichte van papaverine zijn bepaald.

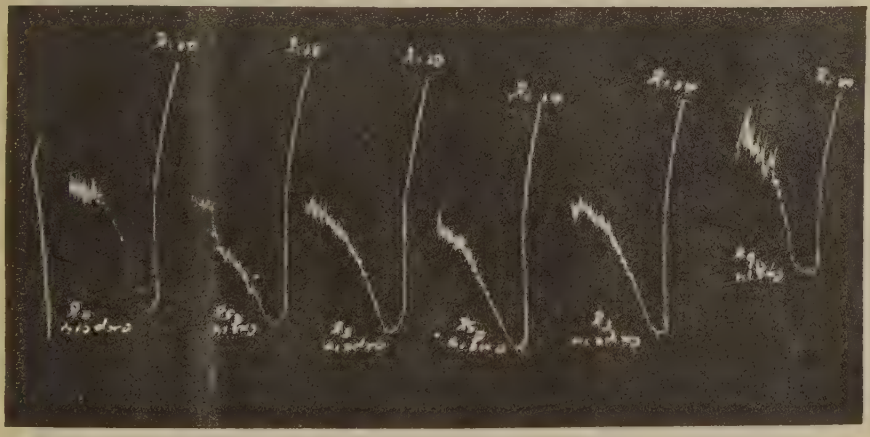
Zoals in het algemeen met biologische bepalingsmethoden het geval is, is ook bij de bepaling van de spasmolytische werking de spreiding in de gevonden uitkomsten betrekkelijk groot. Het is daarom noodzakelijk een aantal bepalingen uit te voeren en de hiervan verkregen uitkomsten te middelen.

De werkzaamheid van een bepaalde stof wordt uitgedrukt in het quotient: $\frac{\text{dosis papaverine}}{\text{dosis te onderzoeken stof}}$, welke op eenzelfde stukje darm ten opzichte van eenzelfde dosis spasmogeen eenzelfde spasmolytisch effect hebben. Alleen doseringen, die een opheffing van de contractie veroorzaakten gelegen tussen 40% en 60% werden gebruikt. In dit traject loopt n.l. de doseringswerkingscurve voor de spasmolytische werking het steilst en is de te bereiken nauwkeurigheid het grootst.

De in de tabellen gegeven waarden zijn gemiddelden van een aantal

*) De tabellen zijn aan het einde van dit hoofdstuk opgenomen.

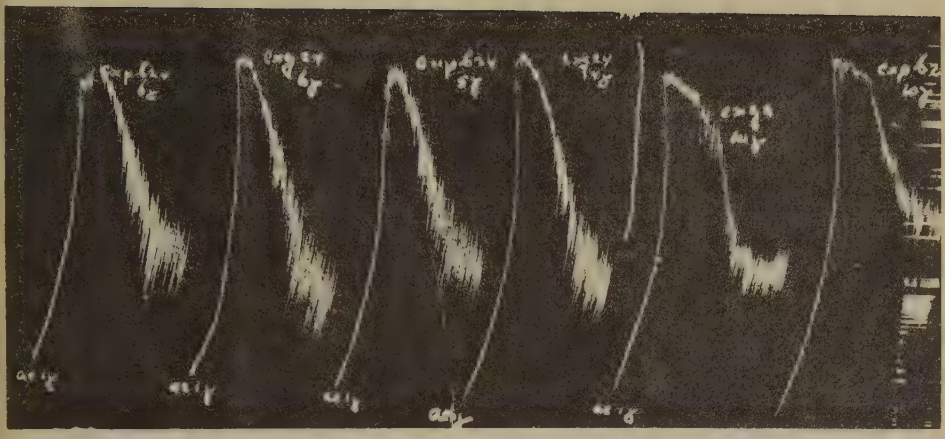
waarnemingen. Het blijkt, dat bij een aantal van zes waarnemingen de betrouwbaarheidsgrenzen, waarvan met 95% zekerheid kan worden gezegd, dat de gegeven waarde niet buiten deze grenzen zal liggen, vallen binnen 20% afwijking van het gemiddelde van de gemeten waarden ($\bar{X}$). Bij een aantal van twaalf waarnemingen vallen de betrouwbaarheidsgrenzen met 95% binnen 10% ter weerszijden van $\bar{X}$. In de tabel op pag.100 zijn voor enkele gevallen de standaard deviaties en de betrouwbaarheidsgrenzen met 95% gegeven.
Over de nauwkeurigheid van de in de tabellen vermelde spasmolytische activiteiten kan nu worden opgemerkt, dat voor de zeer werkzame verbindingen (= 10x papaverine) de opgegeven waarde met een waarschijnlijkheid van 95% niet meer dan + of -10% van die waarde zal afwijken. Voor de verbindingen met een werkzaamheid van 1-10x die van papaverine zal die afwijking + of - 20% kunnen bedragen. De verbindingen, die een werkzaamheid hadden, die belangrijk kleiner was dan die van papaverine werden slechts orienterend onderzocht. In de gevallen, waar met het oog op de bestudering van het verband tussen structuur en werking een grote nauwkeurigheid werd vereist ter bepaling van de rangorde van een verbinding, werd het aantal waarnemingen tot minstens 12 uitgebreid. Dit is het geval met de waarden vermeld in tabel VI. Ter illustratie zijn een aantal registrogrammen van de verrichte experimenten opgenomen , waaruit duidelijk blijkt, dat de verbindingen: Cxg14, Cxpc 14, Cxg24, Cxpb24 ongeveer even actief zijn, evenals de verbindingen: Cxg2, Cxpb2, Cxpc2, terwijl Cxg14 en verwante verbindingen sterkere spasmolytica blijken te zijn dan Cxg2 c.s. (zie de figuren II, III, IV en tabel VI).



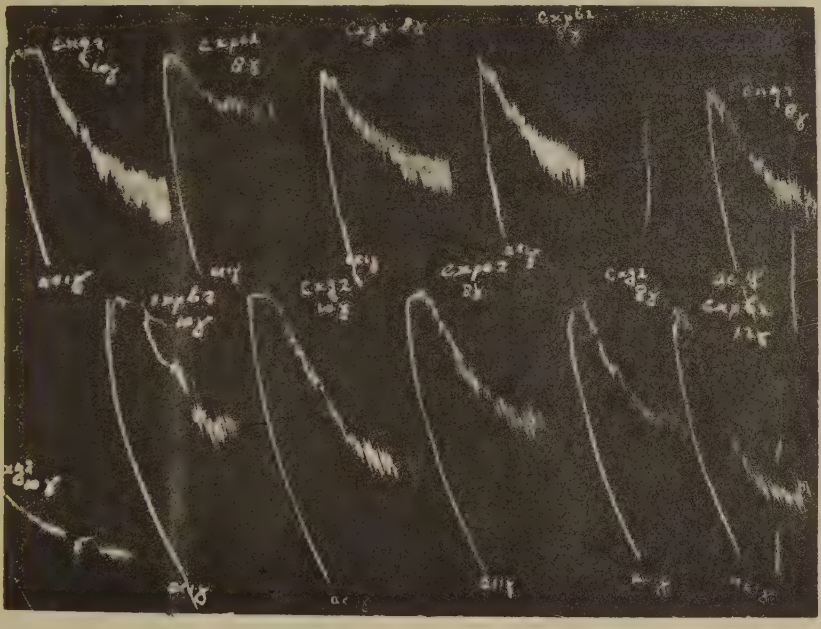
Figuur II. De spasmolytische werking van Cxg14 en Cxpc14 op de geisoleerde cavia darm.

Vergeleken verbindingen	Spasmogeen	Gevonden ***) quotienten	Aantal waarnemingen	$\bar{X}$	Standaarddeviatie $s = \sqrt{\frac{\sum^{n} (\bar{X}-X_i)^2}{n-1}}$	Betrouwbaarheidsgrenzen met 95% $\bar{X} \pm t\frac{s}{\sqrt{n}}$	Betrouwbaarheidsgrenzen met 95% $\bar{X} \pm$ %
Papaverine / Cxg 14 *)	acetylcholine	105/15; 75/9; 80/11; 150/20; 110/18; 85/13	6	7,12	0,82	7,12 ± 0,87	7,12 ± 12,2%
papaverine / C x p b 107 **)	acetylcholine	175/11; 135/8; 150/8; 105/7; 118/7; 95/5; 130/8; 130/9; 150/9; 95/6; 75/5; 145/10	12	16,22	1,48	16,22 ± 0,93	16,22 ± 5,7%
C x g 24 *) / C x p b 103 **)	acetylcholine	18/12; 15/10; 14/9; 12/8; 12/10; 9/7; 9/6; 12/12	8	1,38	0,20	1,38 ± 0,17	1,38 ± 12,3%
C x g 24 *) / C x p b 134 **)	acetylcholine	18/10; 12/8; 15/10; 9/6; 8/5; 17/10; 12/10	7	1,54	0,19	1,54 ± 0,17	1,54 ± 11,0%

*) Formule: zie tabel VI.
**) Formule: zie tabel VII.
***) Teller en noemer van de quotienten geven het aantal γ's stof, dat nodig is om een opheffing van de contractie te krijgen van 50%.



Figuur III. De spasmolytische werking van Cxg24, Cxpb24, Cxg2 en Cxpb2 op de geisoleerde cavia darm.



Figuur IV. De spasmolytische werking van Cxg2, Cxpb2 en Cxpc2 op de geisoleerde cavia darm.

Een aantal van de gesynthetiseerde aminen werd ook in vivo onderzocht*). Deze onderzoekingen werden uitgevoerd aan genarcotiseer-

*) Deze onderzoekingen werden uitgevoerd onder leiding van Prof. Dr.F.Brücke, Pharmakologisches Institut der Universität Wien.

de cavia's volgens de methode van Straub [3], hierbij wordt de remming van de peristaltiek van de darm in vivo onderzocht.

Experimentele resultaten van de in vitro proeven

De onderzochte aminen zijn, geklassificeerd naar het type amine (primaire, secundaire, tertiaire) en naar de in de aminen aangebrachte substituenten (alkyl, cycloalkyl, aralkyl), ondergebracht in een aantal tabellen. Uit de tabellen II, III en IV kunnen de relaties worden afgelezen tussen de structuur en de werking van jonylverbindingen en min of meer vergelijkbare niet-jonylverbindingen. De vergelijking kan worden uitgebreid tot in de literatuur voorkomende vergelijkbare verbindingen. Een dergelijke vergelijking kan ons eventueel iets zeggen omtrent de betekenis van de jonylgroepering.
In tabel II zijn opgenonen alle onderzochte primaire aminen. In tabel III zijn opgenomen alle onderzochte secundaire aminen, die niet van jonon zijn afgeleid en enkele hiermee vergelijkbare jonylaminen. Voor tabel IV geldt hetzelfde als voor tabel III met dien verstande, dat hier secundaire moet worden vervangen door tertiaire.
In tabel V zijn de aminen dusdanig gegroepeerd, dat per groep steeds slechts de jonylrest variabel is. Dit geeft ons dus de mogelijkheid een vergelijking te maken tussen de verschillende typen jonylstructuren.
Tabel VI en VII vermelden resp. de secundaire en tertiaire jonylaminen en kunnen dus dienen ter vergelijking van deze beide groepen en ter bepaling van de invloed van aangebrachte substituenten aan het N-atoom van de jonylaminen.
In Tabel VIII zijn de keto-jonylaminen, de diaminojonylverbindingen en de jonylaminen met een heterocyclische substituent aan het N-atoom samengebracht.

Discussie der bij de in vitro proeven verkregen resultaten

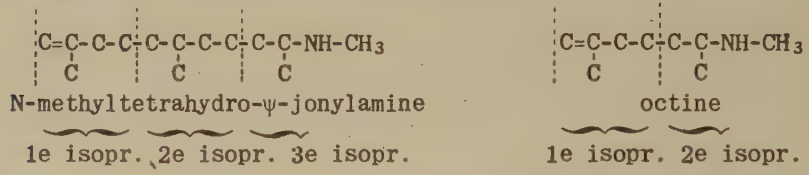
A. *Vergelijking van de N-houdende jonylverbindingen t.o.v. andere aminoverbindingen*

De tabellen II, III en IV kunnen met hetgeen er in de literatuur over de spasmolytische werking van aminoverbindingen bekend is, de overtuiging vestigen, dat de reeks der N-houdende jonylverbindingen een reeks is met zeer algemeen optredende en hoge spasmolytische activiteit. Wordt eerst gelet op de hier onderzochte

verbindingen, dan blijkt uit tabel II, dat slechts de verbindingen Cxl 1 en Cxfc 1 een spasmolytische werking van dezelfde orde van grootte vertonen als de primaire jonylaminen. Uit tabel III blijkt, dat slechts octométine een activiteit vertoont, die overeenkomt met een overeenkomstig jonylamine, terwijl de activiteiten van Cxl 14 en Cxfc 19 de gedachte, dat ook de verbindingen Cxl 1 en Cxfc 1 vertegenwoordigers zouden zijn van algemeen spasmolytisch actieve reeksen, weer tegenspreken.
Uit tabel IV blijkt, dat Cxhc 100 een hoge activiteit bezit, maar de verbindingen Cxhc 108 en Cxhc 122 logenstraffen hier de gedachte aan een algemeen actieve reeks van verbindingen. Verder blijkt Cxja 113 een spasmolytische activiteit te vertonen van de orde van grootte van het meest actieve jonylamine, terwijl Cxfc 122 nogmaals de belangrijkheid van de Cxfc-reeks te niet doet.
Er resulteren dus het octométine en het Cxja 113. Op de hoge activiteit van het octométine wordt hieronder nog nader teruggekomen.
Van Cxja 113 kan worden gezegd, dat het één van de actiefste verbindingen uit een reeks van diaralkylaminoverbindingen is. In de literatuur wordt deze reeks niet beschreven als een reeks, die buitengewoon hoge spasmolytische activiteit vertoont [4,5,6].
Voor Cxja 113 (sestron) wordt in de literatuur een waardering van 2,5 x papaverine gegeven [5,6,7]. Bij testen t.o.v. $BaCl_2$ werd inderdaad een waarde van 3 x papaverine gevonden.
Het blijkt, dat de jonylgroepering gunstig is voor het doen optreden van spasmolytische activiteit van aminoverbindingen. De vraag dringt zich op, of hier een redelijke verklaring voor gegeven kan worden.
In de eerste plaats kan worden opgemerkt, dat vervanging of wijziging van de jonylrest algemeen leidt tot activiteitsafname. Dat zien we b.v. als de trimethylcyclohexeenkern (of trimethylcyclohexylkern) door een arylgroep wordt vervangen: Cxjc 1, Cxjd1 (zie tabel II), Cxjl 2 (zie tabel III). Hetzelfde geldt als de tetrahydro-ψ-jonyl- of hexahydro-ψ-jonylrest door een normale C_{12}-keten wordt vervangen: Cxhc 100, Cxhc 108 en Cxhc 122 (zie tabel IV) of als een trimethylcyclohekylkern direct aan het N-atoom wordt gebonden: Cxn 2, Cxn 14, Cxn 107 (zie de tabellen III en IV).
Ook zijn door Blicke, Monroe en Zienty [8, 9, 10, 11] een aantal cyclohexylaethyl-, cyclohexylpropyl- en cyclohexylbutylaminen onderzocht. Helaas onderscheidt Blicke zijn verbindingen alleen in actieve, zwakke en inactieve verbindingen, maar zeker is, dat toch vele van deze verbindingen de qualificatie zwak of

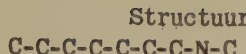
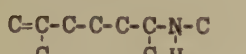
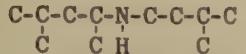
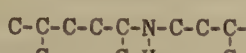
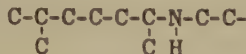
inactief ontvangen, hetgeen in de jonylreeks niet voorkomt (zo is bv. N-methyl-γ-cyclohexylpropylamine zwak werkzaam).
Uit het voorgaande blijkt, dat de jonylgroepering van belang is voor de spasmolytische werking van aminen. Tevens blijkt uit tabel V, dat er geen wezenlijk verschil in activiteit wordt gevonden tussen de α-, β- of ψ-jonylverbindingen. Hieruit valt te concluderen, dat het mogelijk meer de opeenvolgingen van de isopreenresten in de koolstofketen zijn, welke als structuurelement van belang zijn.
Hieraan is toe te voegen, dat het opvalt dat juist het octométine een zo hoge spasmolytische activiteit vertoont en dat ook van het in de literatuur beschreven octine [12] (C=C-C-C-C-C-NH-CH_3) een

spasmolytische activiteit wordt vermeld, die 5-10 x die van papaverine zou bedragen.
Al deze verbindingen hebben één ding gemeen, n.l. dat ze een koolwaterstofketen bevatten, die uit isopreenresten is opgebouwd en wel voor de jonylverbindingen uit drie en voor het genoemde octométine en octine uit twee isopreenresten.

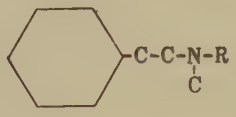


Blijkbaar is dit dus een structuurelement, dat gunstig is voor een grote spasmolytische activiteit van aminoverbindingen. Dit klemt nog te meer, als wordt bezien, hoe ook afwijking van de octine- resp. octométine-structuur leidt tot afname van de spasmolytische activiteit, hetgeen uit onderstaand staatje moge blijken:

Structuur	Spasm. Act. (pap. = 1)
C-C-C-C-C-C-N-C (H)	inactief [10]
C-C-C-C-N-C (C, H)	inactief [10]
C-C-C-C-C-C-N-C (C, H)	inactief [10]
C-C-C-C-C-C-C-C-N-C (H)	zwak [10]

Structuur	Spasm. Act. (pap. = 1)
	zwak [10]
	5-10 [12]
	zwak
	1,7
	6,5

Hoewel de verbindingen uit tabel VIII moeilijk met die in de vorige tabellen zijn te vergelijken, kan toch door de gegevens van de verbindingen Cxgfo 102, Cxgh 100, Cxgn 1, Cxgjn 6 en Cxgr 2100 aan een mogelijke ondersteuning worden gedacht voor de idee, dat juist de jonylgroepering bevorderlijk is voor het aanwezig zijn van spasmolytische activiteit.
Tenslotte mag de uitzondering op de regel ook niet ontbreken. Door Blicke en Zienty [10] zijn o.a. beschreven verbindingen van het type

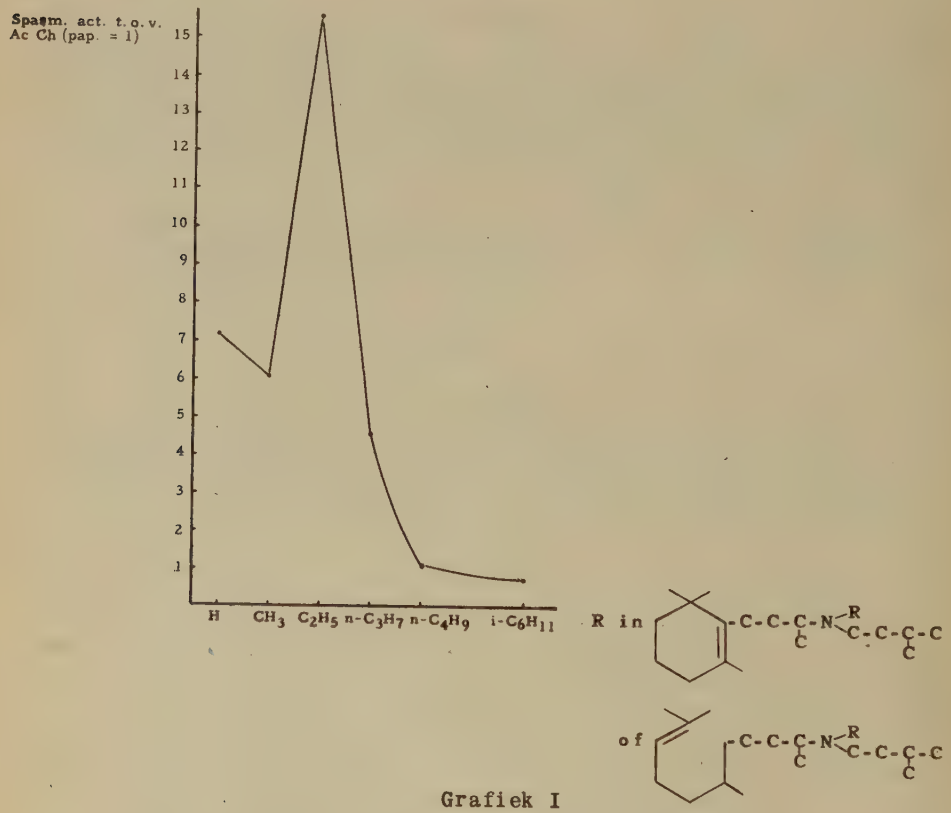


Is nu R = n-octyl, dan beschrijft hij deze verbinding als actief; is echter R = 2-[6-methyl-5-heptenyl] dan beschrijft hij deze verbinding als zwak.

B. *Vergelijking van de N-houdende jonylverbindingen onderling*

Het onafhankelijk zijn van de spasmolytische activiteit van de aard van de jonylrest zoals deze door tabel V wordt gedemonstreerd, is hierboven onder A al aan de orde geweest.
Uit het cijfermateriaal van tabel VI zijn duidelijk twee conclusies te trekken:
1e) dat het secundair maken leidt tot activiteitstoename,
2e) dat, naarmate de ingevoerde groep groter wordt, ook de activiteit hoger wordt tot een maximum wordt bereikt bij een waarde 6-7 x papaverine.
Uit tabel VII is duidelijk te zien, dat dergelijke eenvoudige conclusies als voor de secundaire N-houdende jonylverbindingen zijn getrokken, voor de tertiaire verbindingen niet mogelijk zijn. Wel

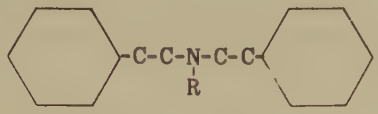
kan globaal worden gezegd, dat het tertiair maken leidt tot verhoging van de spasmolytische activiteit t.o.v. de vergelijkbare secundaire aminoverbindingen, maar Cxpb 120 en Cxpb 121 vormen hier duidelijke uitzonderingen. Wellicht worden bij deze twee verbindingen de substituenten aan het N-atoom dermate groot, dat interactie tussen de aminogroepering en het receptor-oppervlak wordt gehinderd.
Interessant is verder, een vergelijking te maken tussen de verbindingen Cxg 14, Cxpb 14, Cxg 106, Cxpb 107, Cxpb 126, Cxpb 120, Cxpb 121 (zie tabel IX). Het blijkt, dat bij Cxpb 107 een duidelijk optimum in de spasmolytische activiteit wordt gevonden, hetgeen in grafiek I wordt gedemonstreerd.



Grafiek I

Blijkbaar treedt dus als de één substituent in een N-houdende jonylverbinding de isoamylgroep is, bij substitutie van andere alkylgroepen een maximum op in de spasmolytische activiteit bij de aethylgroep. Zo gauw de tweede alkylgroep uit een koolwater-

stofrest van 4 C-atomen of meer bestaat, blijkt de spasmolytische activiteit sterk afgenomen te zijn.
Iets dergelijks is nu door Blicke en Zienty [10] gevonden in de reeks



Is hierin R = aethyl, n-propyl, i-propyl, dan zijn de verbindingen actieve spasmolytica. Is daarentegen R = C_4H_9, C_5H_{11}, phenyl, benzyl, cyclohexyl, dan zijn de verbindingen zwakke spasmolytica, terwijl als R = $-C_2H_4OH$ of C_7H_{15} geen activiteit meer valt te bespeuren.
Verder blijkt uit onderstaand staatje, dat Külz en Rosenmund weliswaar geen maximum in activiteit vonden bij het tertiair maken van bepaalde amino-verbindingen met de aethylgroep, maar wel dat methylering tot activiteitsafname leidde, terwijl aethylering activiteitstoename veroorzaakte.

Verbinding:	Spasm. act. (pap. = 1)
Bis-(phenylaethyl)-amine	0,3-0,5
„ -methylamine	0,2
„ -aethylamine	0,7-1,0
„ -n-propylamine	1
„ -hexylamine	1-2
Bis-(p-methoxyphenylaethyl)-amine	1
„ -methylamine	0,5
Bis-(phenylpropyl)-amine	1
„ -aethylamine	2,3

Uit tabel VIII blijkt, dat de keto-jonylaminen, de diaminojonylverbindingen en de jonylaminen met een heterocyclische substituent in het algemeen geen grote spasmolytische activiteit bezitten. Verdubbeling van het molecuul van dihydro-β-jonylamine door middel van een hexamethyleen keten tussen de N-atomen leidt niet tot een hoge spasmolytische activiteit.

De in vivo experimenten

Uit de in vitro proeven is gebleken, dat er bepaalde conclusies zijn te trekken ten aanzien van het verband tussen structuur en

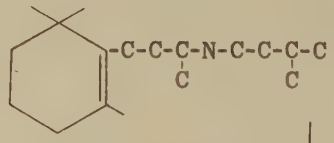
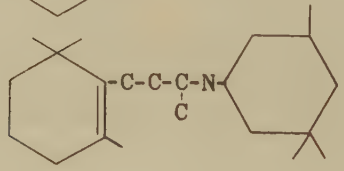
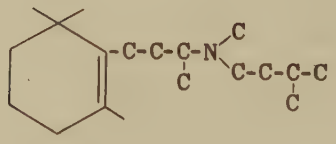
werking. Is het nu te verwachten, dat voor de in vivo proeven een parallel lopend verband zal worden gevonden? Hierbij dienen wij te bedenken, dat de factoren, welke bij de in vivo experimenten van betekenis zijn, aanzienlijk afwijken van die in het in vitro experiment. Terwijl het in vitro experiment ons wellicht een beeld geeft omtrent de spasmolytische activiteit als zodanig, spelen bij het in vivo experiment een aantal andere factoren een belangrijke en wellicht doorslaggevende rol, zoals:

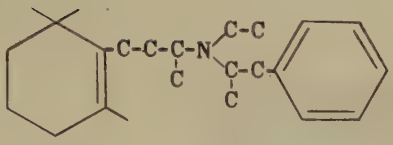
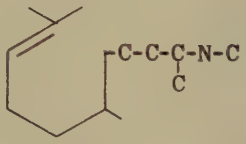
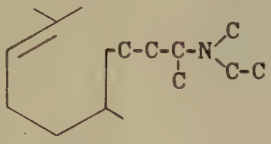
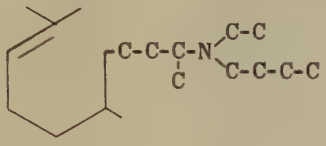
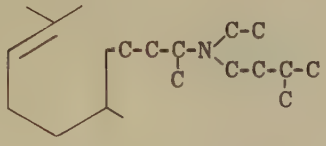
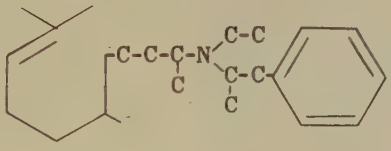
a) de resorptie van de stof, het transport en de verdeling ervan over het organisme;
b) de afbraak en uitscheiding van de stof.

Het is dus heel goed denkbaar, dat de in vivo proeven andere resultaten zullen opleveren dan die in vitro. Waar het de bestudering van het verband tussen structuur en spasmolytische werking betreft, verdient als proefobject een zo eenvoudig mogelijk systeem b.v. een geisoleerde darm de voorkeur.

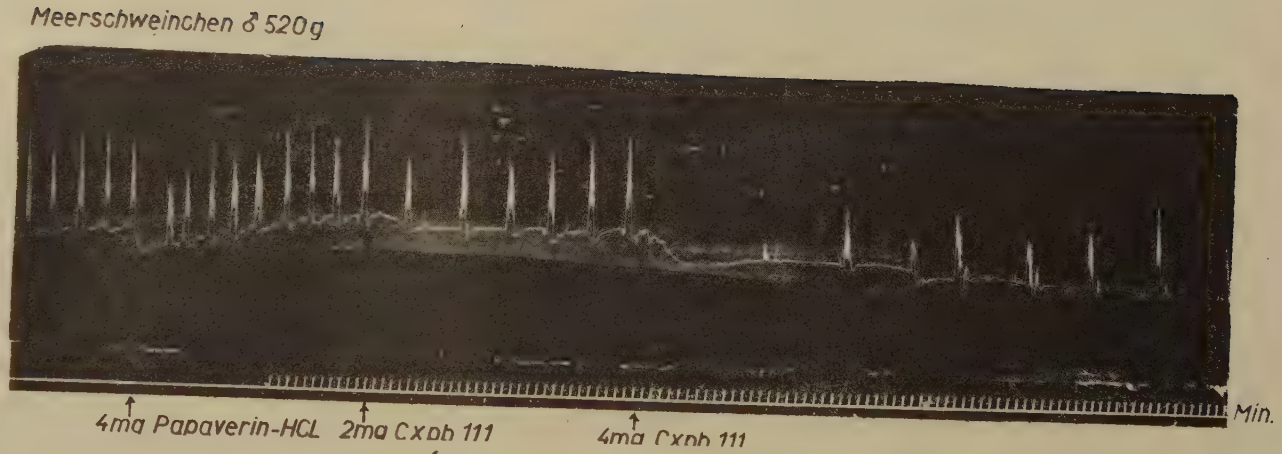
Wat betreft het streven om te komen tot het ontwikkelen van een therapeutisch bruikbaar geneesmiddel, zijn uit de aard der zaak, de in vivo proeven van doorslaggevende betekenis. Gezien echter de gecompliceerdheid van de meeste in vivo experimenten, zal men dan toch in eerste instantie op een zogenaamde „screening" aan de hand van in vitro experimenten moeten afgaan.

Bij de in vivo experimenten werden betrokken de volgende verbindingen:

Code nr.	Structuur	Spasm. act. in vitro (papaverine = 1)
Cxg 14		7,1
Cxg 17		5,8
Cxg 106		6

Code nr.	Structuur	Spasm. act. in vitro (papaverine = 1)
Cxg 108		8
Cxpb 2		3,5
Cxpb 111		8,5
Cxpb 116		8,6
Cxpb 107		16,2
Cxpb 108		7,8

Een opmerkelijk resultaat van deze in vivo proeven was nu, dat in tegenstelling tot het in vitro experiment zich een duidelijk verschil openbaarde tussen de verbindingen afgeleid van β-jonon en die van ψ-jonon. Terwijl de Cxg-verbindingen en Cxpb2 duidelijk minder actief bleken dan papaverine, vertoonden de verbindingen Cxpb111, Cxpb116, Cxpb 107 en Cxpb108 een goede spasmolytische werking in vivo. Het bleek, dat de in vivo werking van Cxpb107 gelijk was aan die van papaverine, terwijl Cxpb116 en Cxpb108 duidelijk actiever waren dan papaverine. Cxpb111 was 2 x zo actief als papaverine, terwijl bovendien de werking van lange duur was (zie figuur V). Het blijkt, dat bij de onderzochte verbindingen over de gehele linie bij de in vivo proeven een lagere acti-



Figuur V. De spasmolytische werking in vivo van Cxpb 111

viteit der jonylaminen wordt gevonden ten opzichte van papaverine als bij de in vitro proeven. Verder blijkt de correlatie tussen de in vitro gevonden spasmolytische activiteit en die in vivo gering te zijn. De oorzaak aan welke van de in het voorgaande genoemde factoren dit verschil in in-vitro en in vivo activiteit dient te worden toegeschreven, is niet nader onderzocht.

Algemene betekenis van de jonylgroepering voor biologisch-actieve stoffen

Zoals bekend bevatten enkele belangrijke biologisch-actieve stoffen, zoals vitamine A, vitamine K en vitamine E (tocopherol) structuren, die met de jonylrest verwantschap vertonen. Uit ons onderzoek naar de spasmolytische werking blijkt, dat de jonylstructuur aanleiding is tot grote activiteit van aminen waar het deze spasmolytische werking betreft. De vraag doet zich voor, of niet meer algemeen invoering van deze jonylgroep in verbindingen een verhoging van de activiteit tengevolge zal hebben.
Zeer orienterend zijn daarom ook enige verbindingen op andere pharmakologische werkingen dan de spasmolytische onderzocht. Allereerst werden de quarternaire jonylammoniumverbindingen Cxg210 en Cxpb210 met een aantal eenvoudige quarternaire alipathische ammoniumverbindingen op hun anti-acetylcholinomimetische (curariforme) werking onderzocht (tabel X). Dit onderzoek gebeurde aan de geisoleerde rectus abdominus van de kikker, opgehangen in Ringer-oplossing. Bij de vergelijking van deze antagonisten van acetylcholine, wier werking van non-competetieve aard bleek te zijn, blijkt, dat de aanwezigheid van de jonylstructuur in deze ammoniumverbindingen niet tot extra hoge activiteit leidt.
Interessant is het gedrag van deze verbindingen, onderzocht als spasmolytica ten opzichte van acetylcholine, histamine en bariumchloride. Zoals uit tabel IA blijkt, onderscheiden deze stoffen zich van de groepen der parasympathicolytica, anti-histaminica en de musculotrope spasmolytica.
De bis-quarternaire jonylammoniumverbindingen Cxgr 420, Cxg212 en Cxg213 (zie tabel X), die in hun structuur analogieën vertonen met de bekende reeks van bis-ammoniumderivaten, waartoe ook het hexamethonium behoort, werden orienterend op hun ganglionblokkerende werking onderzocht. Tevens werd een aantal diaminojonylverbindingen, die in hun structuur verwantschap vertoonden met structuren van bekende anti-histaminica onderzocht op hun anti-histamine werking. Deze anti-histamine werking werd uitgedrukt

in die van het neo-benodine, waarvan de werking op 1 werd gesteld (tabel XI),
De van de bis-quarternaire jonylammoniumverbindingen en „anti-histamine verwante" verbindingen verkregen resultaten zijn te beperkt om er gerechtvaardigde conclusies aan te verbinden.

Slotbeschouwing

In de voorgaande hoofdstukken is beschreven hoe door middel van systematisch onderzoek werd getracht te komen tot verbindingen met hoge spasmolytische activiteit. Primair doel was daarbij het verkrijgen van enig inzicht in het verband tussen structuur en werking, daar inzicht in dit verband leiddraad kan zijn bij het zoeken naar nieuwe actieve verbindingen.
Bij onze beschouwingen hebben we tot nog toe gesproken over het verband tussen de chemische structuur en de werking. Men kan zich afvragen, of bij de jonylaminen een eenvoudige relatie tussen een physisch-chemische eigenschap als gevolg van hun structuur en de werking is op te sporen.
In het verleden werd reeds getracht verband te leggen tussen de spasmolytische activiteit en de oppervlaktespanning, hetgeen echter tot tegenstrijdige conclusies aanleiding gaf [13,14,15]. Forbes [16,17] onderstelde, dat de spasmolytische activiteit van aminoverbindingen afhankelijk zou zijn van de ionisatie van het basische N-atoom. De stoffen zouden alleen actief zijn in hun geioniseerde vorm. Het onderzoek van Forbes heeft hoofdzakelijk betrekking op anti-histaminica. Daar de onderzochte verbindingen alle aminen zijn, waarin als gevolg van de variatie der substituenten een variatie in de basiciteit waarschijnlijk is, meenden wij dat een onderzoek naar de basiciteit van de betrokken aminen in aanmerking kwam. Voor een aantal jonylaminen is in een concentratie van 0,01 g mol per liter alcohol supra de pH gemeten. Het resultaat hiervan is weergegeven in tabel XII. Uit deze resultaten is in ieder geval niet tot een verband tussen de basiciteit en de spasmolytische activiteit te concluderen, Wellicht is dit verband toch aanwezig, maar spelen ook andere factoren b.v. de vetoplosbaarheid, de oppervlakte-activiteit een rol.

Conclusies

Uit de pharmakologische onderzoekingen kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

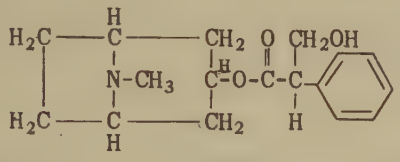
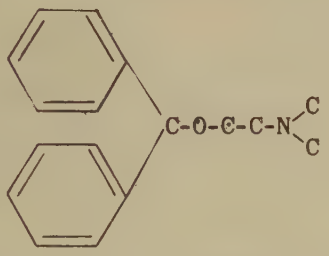
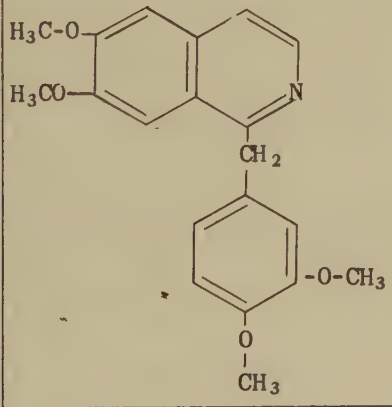
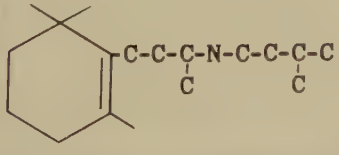
1) De primaire, secundaire en tertiaire jonylaminen vormen een reeks van spasmolytica met hoge in vitro activiteit van musculotrope aard.
2) Deze spasmolytische activiteit in vitro is onafhankelijk van de aard (α, β of ψ) van de jonylrest.
3) De structuur $(C=\underset{\underset{C}{|}}{C}-C-C)_n-C-\underset{\underset{C}{|}}{C}$, waarin n = 1, 2, terwijl de dubbele band ook gehydrogeneerd kan zijn, is, wanneer deze groepering in aminen voorkomt een gunstige groepering ter verkrijging van hoge spasmolytische in vitro activiteit.
4) Secundaire jonylaminen hebben grotere spasmolytische activiteit dan primaire. In het algemeen treedt een maximum in de activiteit op bij een bepaalde grootte van de alkyl, cycloalkyl of aralkyl substituent.
5) Tertiaire jonylaminen hebben in het algemeen grotere spasmolytische activiteit dan de secundaire, hoewel hier duidelijk uitzonderingen optreden. Blijkbaar kan bij een bepaalde secundaire jonylverbinding substitutie van een derde alkylgroep leiden tot een maximum in de activiteit. Dit maximum treedt op als de aethylgroep de derde substituent vormt, terwijl bij het groter worden van deze substituent de activiteit sterk daalt.
6) Bij de onderzochte jonylaminen is het verband tussen structuur en werking duidelijker en regelmatiger dan bij de andere tot nu toe op dit gebied onderzochte aminen.
7) Bij het bestuderen van het verband tussen structuur en werking spelen in vivo andere factoren een rol dan in vitro.
8) Orienterend onderzoek van quarternaire ammoniumverbindingen en verbindingen, waarvan op grond van hun structuur een antihistaminewerking mocht worden verwacht, geven als voorlopige indruk, dat invoering van de jonylstructuur weinig specifieke invloed heeft op de werking dezer verbindingen.

Literatuur

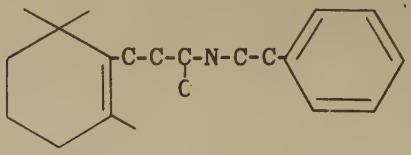
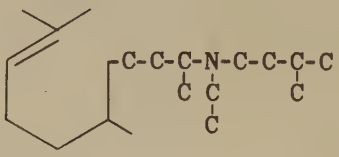
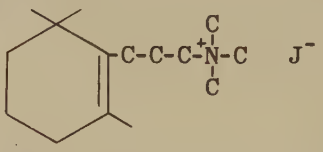
1. R. Magnus: Pflügers Arch. ges. Physiol. **102**, 123 (1904).
2. R. Magnus: Pflügers Arch. ges. Physiol. **103**, 515 (1904).
3. W. Straub, P. Viaud: Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **169**, 1, (1933).
4. W. Buth, F. Külz, K.W. Rosenmund: Ber. **72**, 19 (1939).
5. F. Külz, K.W. Rosenmund: Ber. **72**, 2161 (1939).
6. F. Külz, K.W. Rosenmund: Klin. Wochschr. **17**, 344 (1948).
7. S. Weiss: Rev. Gastroenterol. **12**, 436 (1945).
8. F.F. Blicke, E. Monroe: J. Am. Chem. Soc. **61**, 91 (1939).

9. F.F. Blicke, F.B. Zienty: J. Am. Chem. Soc. **61**, 93 (1939).
10. F.F. Blicke, F.B. Zienty: J. Am. Chem. Soc. **61**, 771 (1939).
11. F.F. Blicke, F.B. Zienty: J. Am. Chem. Soc. **61**, 774 (1939).
12. H. Mügge: Klin. Wochschr. **12**, 381 (1933).
13. B. v.Issekutz, M. Leinzinger, B. v.Issekutz jun.: Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **176**, 8 (1934).
14. B.N. Halpern: Arch. intern. pharmacodynamie **59**, 149 (1938).
15. K. Junkmann: Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **186**, 552 (1937).
16. O.C. Forbes: Mfg. Chemist **25**, 95 (1954).
17. O.C. Forbes: Thesis, May 1950, Univ. of Birmingham.

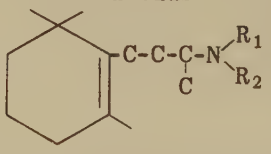
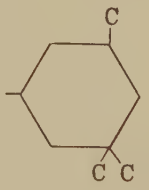
Tabel I A

Code Nr (Naam)	Structuur	Concentraties in γ/10 ml, die een 50% verslapping geven van de contractie van de cavia-darm, veroorzaakt door:		
		1 γ Histamine	2 γ Acetylcholine	10 mg $BaCl_2$
Atropine		30	0,25	400
Benadryl		0,4	8	280
Papaverine		100	150	250
Cxg 14		25	20	30

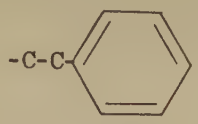
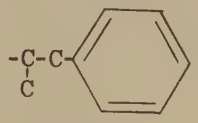
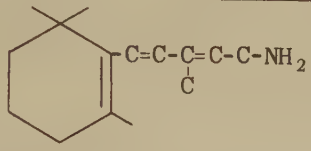
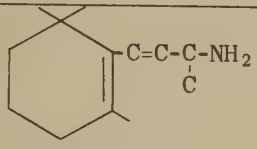
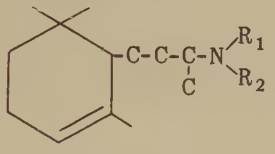
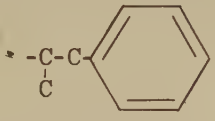
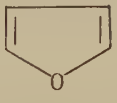
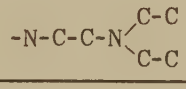
Tabel I A (vervolg)

Cxg 22		55	30	50
Cxpb 107		20	10	25
Cxg 210		9	8	100

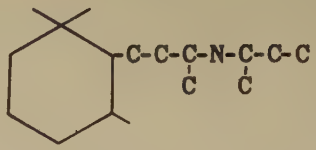
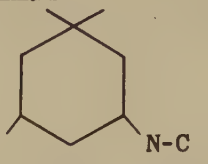
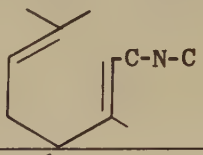
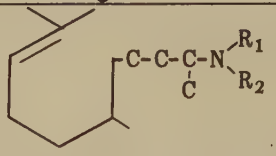
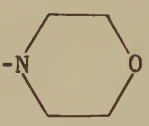
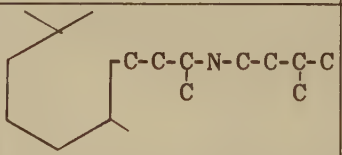
Tabel I B

Code Nr	Structuur 		Spasm. act. t.o.v. AcCh (pap. = 1)	Spasm. act. t.o.v. $BaCl_2$ (pap. = 1)
	R_1	R_2		
Cxg 1	H	H	2	2
Cxg 3	H	-C-C	2,3	2,5
Cxg 5	H	-C-C C	3,5	5
Cxg 14	H	-C-C-C-C C	7,1	8
Cxg 17	H		5,8	9,9

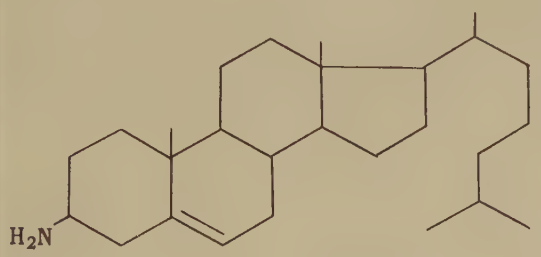
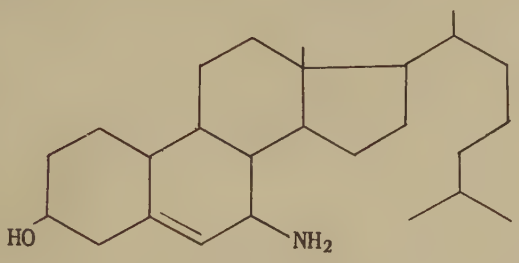
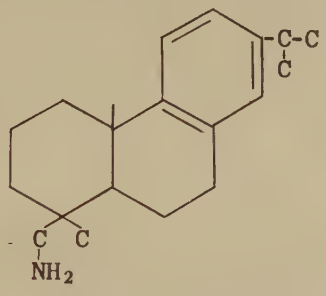
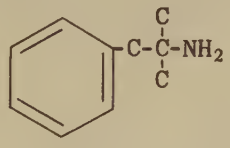
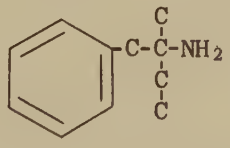
Tabel I B (vervolg)

Cxg 22	H 	5,3	5
Cxg 24	H 	7	4,5
Cxg 106	C -C-C-C-C C	6	8,4
Cxg 233	H -C-C-OH	1	2
Cxgb 1		2	1,5
Cxgf1		2,8	2,5
			
	R_1 R_2		
Cxgg 1	H H	3	1,5
Cxgg 2	H -C	2,5	2,5
Cxgg 24	H 	5	5
Cxgg 80	H -C- 	2,5	2
Cxgg 230	H 	4	3,3

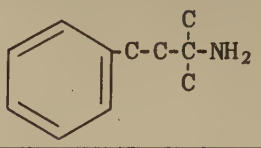
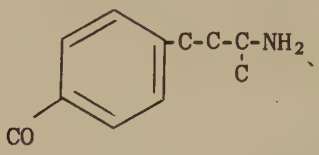
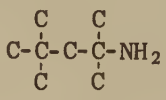
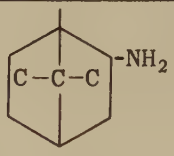
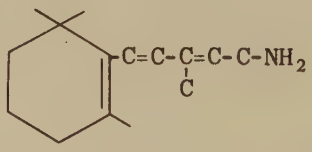
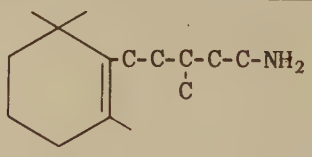
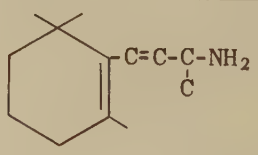
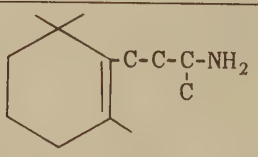
Tabel I B (vervolg)

Cxgj 7		3	2
Cxn 2		0,2	0,1
Cxhe 2		0,8	1
			
	R_1 R_2		
Cxpb 2	H C	3,5	10
Cxpb 14	H -C-C-C-C (C)	7	4,5
Cxpb 102	$R_1 + R_2 =$ 	4	6
Cxpb 107	-C-C -C-C-C-C (C)	16,2	10
Cxpc 14		6	5,4

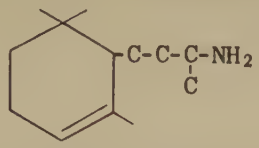
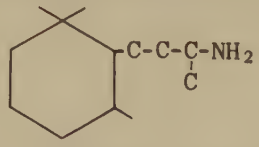
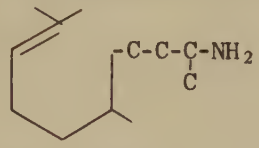
Tabel II
Primaire aminen

Code Nr	Structuur	Spasm. act. t.o.v. AcCH (pap. = 1)
Cxfa 1		0,2
Cxfb 1		0,3
Cxfc 1		3,5
Cxja 1		0
Cxjb 1		zwak *)

Tabel II (vervolg)

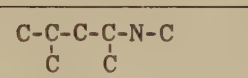
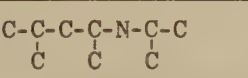
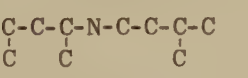
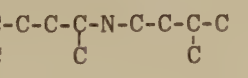
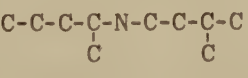
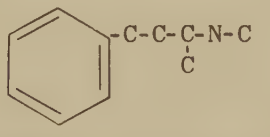
Cxjc 1		zwak
Cxjd 1		zwak
Cxha 1		0,2
Cxl 1		2,5
Cxgb 1		2
Cxgc 1		2,5
Cxgf 1		2,8
Cxg 1		2

Tabel II (vervolg)

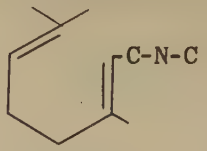
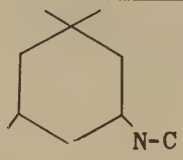
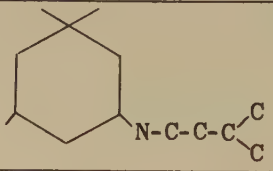
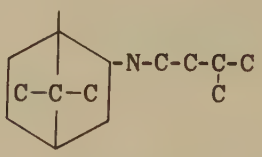
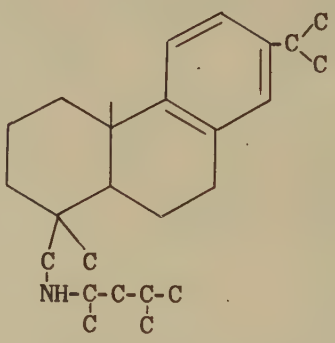
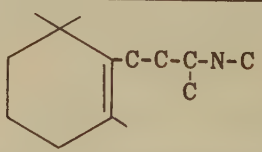
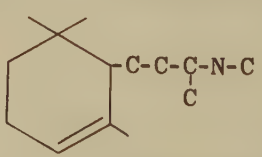
Cxgg 1		3
Cxgj 1		2
Cxpb 1		3,5

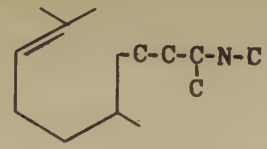
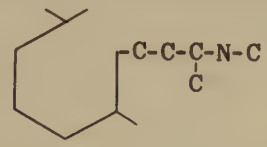
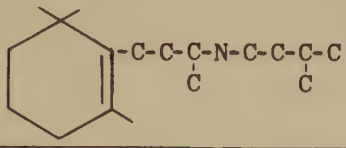
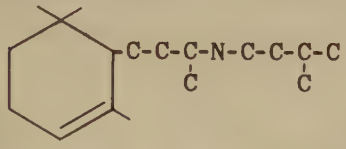
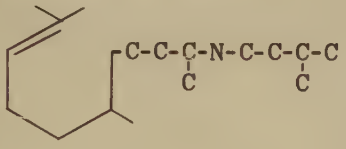
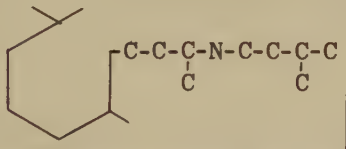
*) Zwak betekent tussen 0 en 0,3.

Tabel III
Secundaire aminen

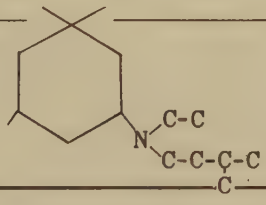
Code nr	Structuur	Spasm. act. t.o.v. AcCH (pap. = 1)
Cxhb 2		0
Cxhb 5		zwak
Cxhb 14		zwak
Cxhd 14		1,7
Octométine		6,5
Cxjl 2		zwak

Tabel III (vervolg)

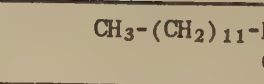
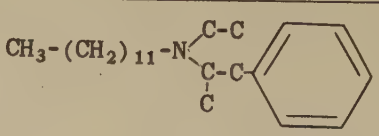
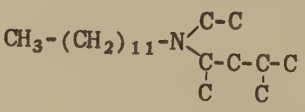
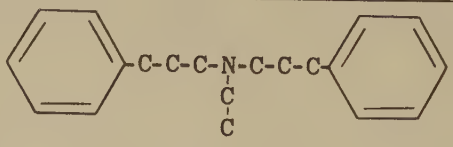
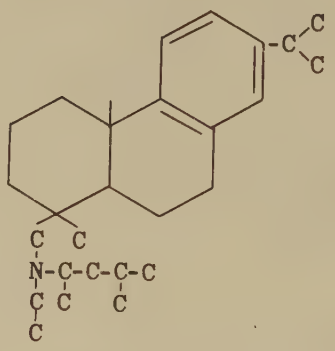
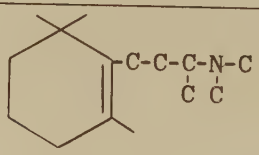
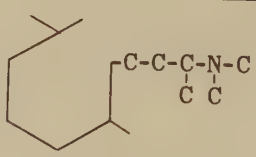
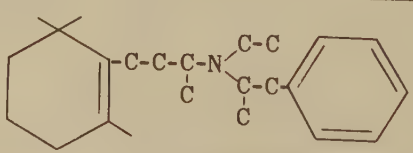
Cxhe 2		0,8
Cxn 2		0,2
Cxn 14		1,5
Cxl 14		1
Cxfc 19		0
Cxg 2		2
Cxgg 2		2,5

Cxpb 2		3,5
Cxpc 2		4
Cxg 14		7,1
Cxgg 14		6
Cxpb 14		7
Cxpc 14		6

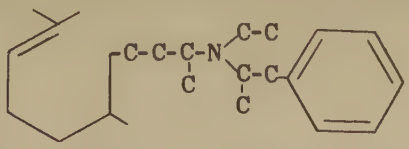
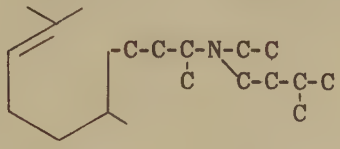
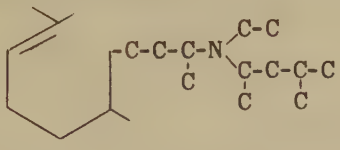
Tabel IV
Tertiaire aminen

Code Nr	Structuur	Spasm. Act. t.o.v. AcCH (pap. = 1)
Cxn 107		2,1

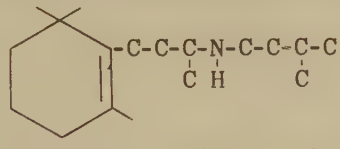
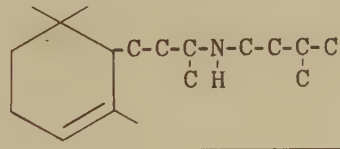
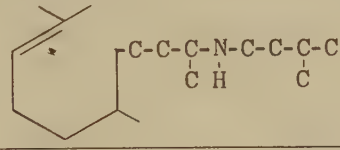
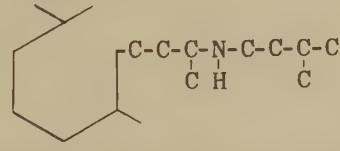
Tabel IV (vervolg)

Cxhc 100		4,6
Cxhc 108		0,1
Cxhc 122		2
Cxja 113		14,3
Cxfc 122		0
Cxg 100		7,3
Cxpc 100		6
Cxg 108		8

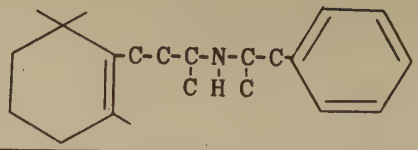
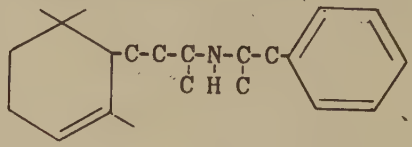
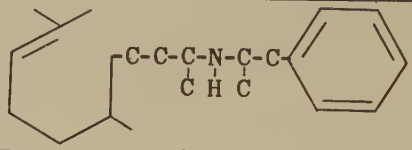
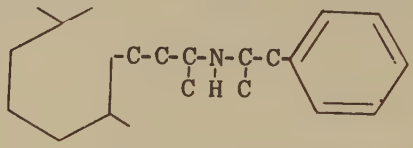
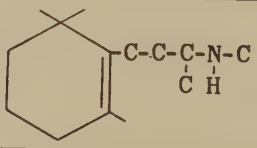
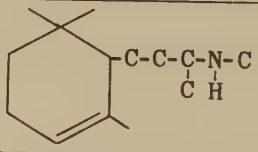
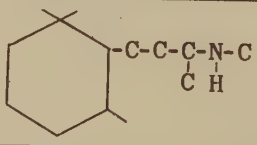
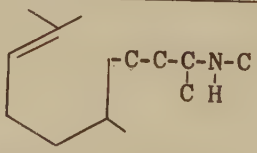
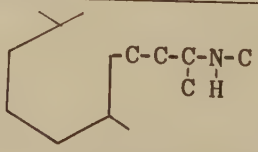
Tabel IV (vervolg)

Cxpb 108		7,8
Cxpb 107		16,2
Cxpb 122		12,5

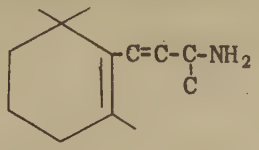
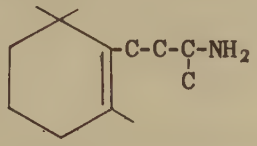
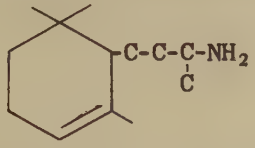
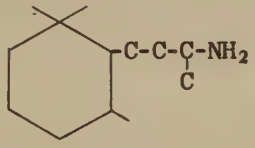
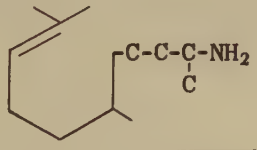
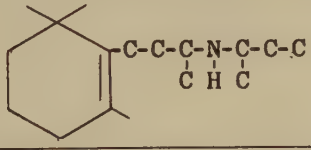
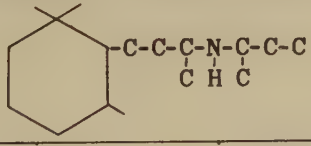
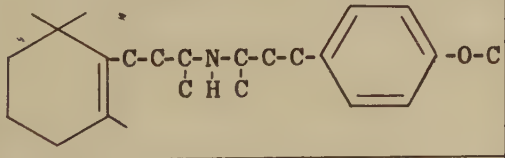
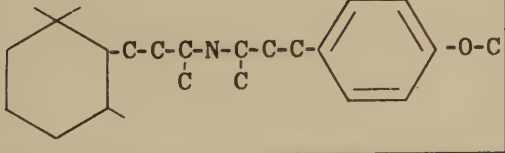
Tabel V
Aminen met variatie in de jonylrest

Code Nr	Structuur	Spasm. act. t.o.v. AcCh (pap. = 1)
Cxg 14		7,1
Cxgg 14		6
Cxpb 14		7
Cxpc 14		6

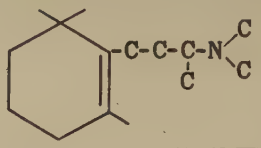
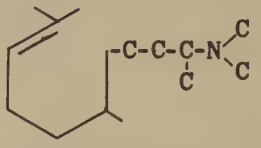
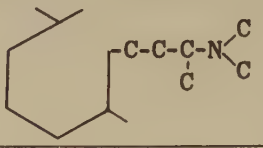
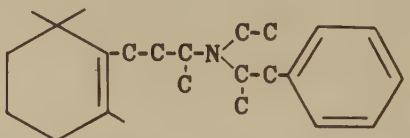
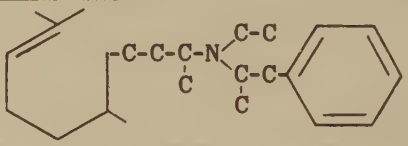
Tabel V (vervolg)

Cxg 24		7
Cxgg 24		5
Cxpb 24		7
Cxpc 24		7
Cxg 2		2
Cxgg 2		2, 5
Cxgj 2		4
Cxpb 2		3, 5
Cxpc 2		4

Tabel V (vervolg)

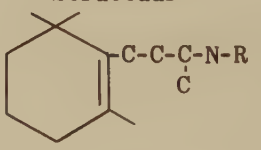
Cxgf 1		2,8
Cxg 1		2
Cxgg 1		2,5
Cxgj 1		2
Cxpb 1		3,5
Cxg 7		4
Cxgj 7		3
Cxg 39		6
Cxgj 39		5,3

Tabel V (vervolg)

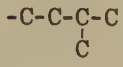
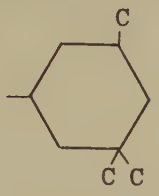
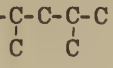
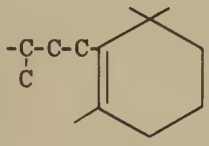
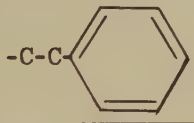
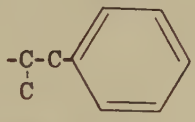
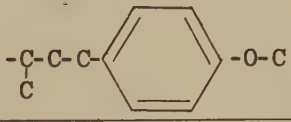
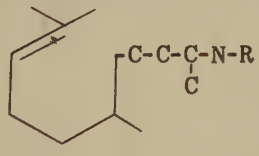
Cxg 100		7,3
Cxpb 100		9,5
Cxpc 100		6
Cxg 108		8
Cxpb 108		7,8

Tabel VI

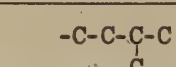
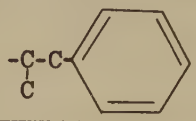
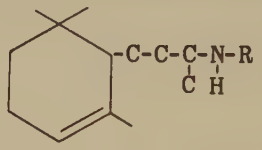
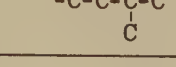
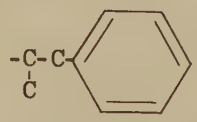
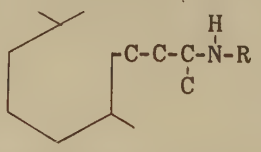
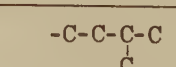
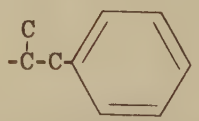
N-houdende jonylverbindingen met secundaire aminogroep

Code nr	Structuur  R	Spasm. act. t.o.v. AcCh (pap. = 1)
Cxg 2	-C	2
Cxg 3	-C-C	2,3
Cxg 5	-C-C C	3,5
Cxg 6	-C-C-C-C	3,5
Cxg 7	-C-C-C C	4

Tabel VI (vervolg)

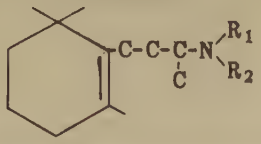
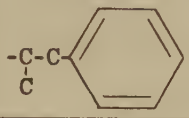
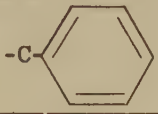
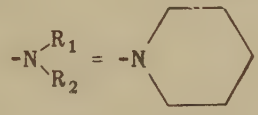
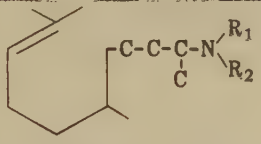
Cxg 11		5
Cxg 14		7,1
Cxg 17		5,8
Cxg 19		6
Cxg 12		7
Cxg 22		5,3
Cxg 24		7
Cxg 39		6
	 R	
Cxpb 2	-C	3,5
Cxpb 3	-C-C	2,8

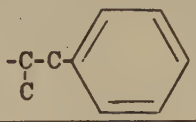
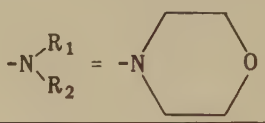
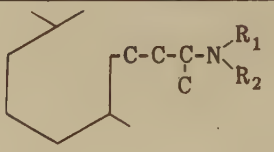
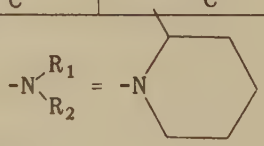
Tabel VI (vervolg)

Cxpb 5		5
Cxpb 14		7
Cxpb 24		7
		
	R	
Cxgg 2	-C	2, 5
Cxgg 14		6
Cxgg 24		5
		
	R	
Cxpc 2	-C	4
Cxpc 14		6
Cxpc 24		7

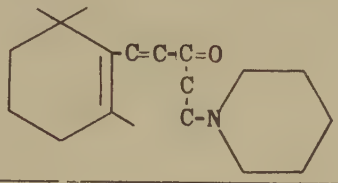
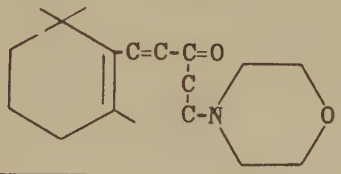
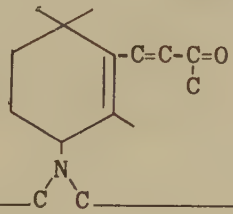
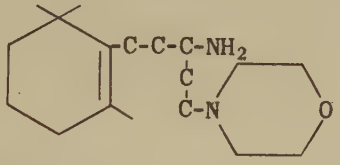
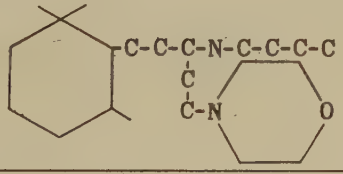
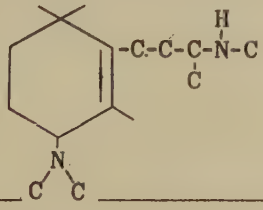
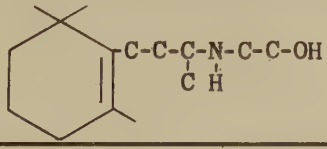
Tabel VII

N-houdende jonylverbindingen met tertiaire aminogroep

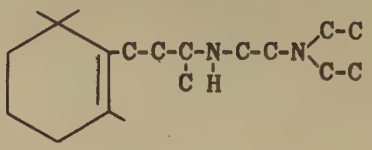
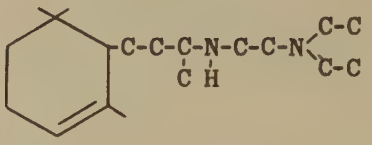
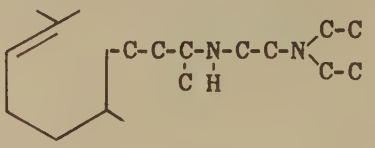
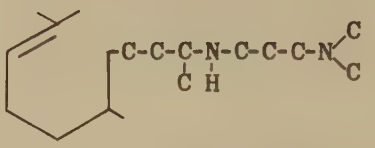
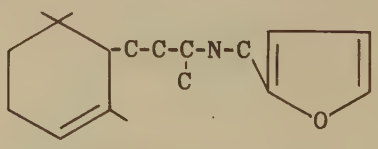
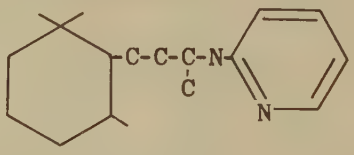
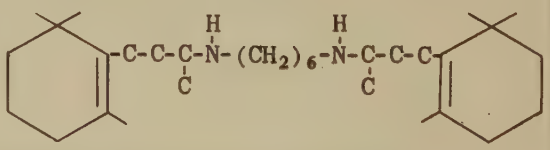
Code nr	Structuur		Spasm. act. t.o.v. AcCh (pap. = 1)
			
	R_1	R_2	
Cxg 100	-C	-C	7,3
Cxg 103	-C-C	-C-C	9
Cxg 106	-C	-C-C-C-C C	6
Cxg 108	-C-C		8
Cxg 112	-C		1,4
Cxgj 101			10,8
			
	R_1	R_2	
Cxpb 100	C	C	9,5
Cxpb 111	-C	-C-C	8,5
Cxpb 103	-C-C	-C-C	9,7
Cxpb 132	-C	-C-C-C	11,3
Cxpb 133	-C	-C-C C	9
Cxpb 134	-C-C	-C-C-C	10,8
Cxpb 127	-C-C	-C-C C	9,3
Cxpb 135	-C-C-C	-C-C-C	11
Cxpb 125	-C-C-C	-C-C C	14

Cxpb 116	-C-C	-C-C-C-C	8,6
Cxpb 107	-C-C	-C-C-C-C C	16,2
Cxpb 108	-C-C		7,8
Cxpb 120	-C-C-C-C	-C-C-C-C C	1
Cxpb 121	-C-C-C-C C	-C-C-C-C-C C	0,7
Cxpb 126	-C-C-C	-C-C-C-C C	4,5
Cxpb 122	-C-C	-C-C-C-C C C	12,5
Cxpb 128	-C-C	-C-C-C-C-C C	9,3
Cxpb 102			4
			
	R_1	R_2	
Cxpc 100	-C	-C	6
Cxpc 129	-C-C C	-C-C C	9,4
Cxpc 136			11,7

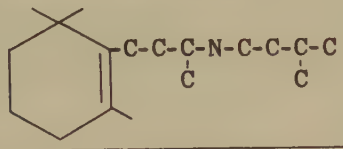
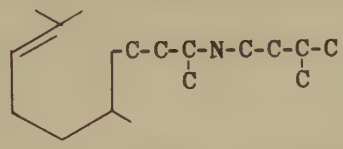
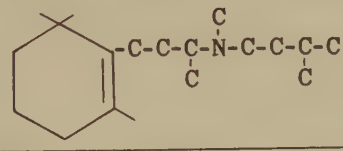
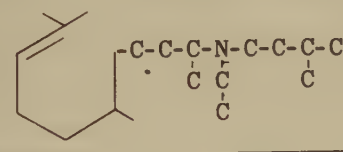
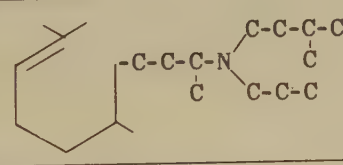
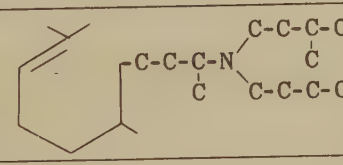
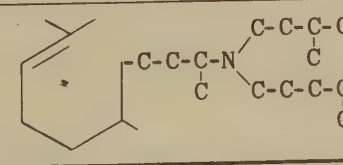
Tabel VIII

Code nr	Structuur	Spasm. act. t.o.v. AcCh (pap. = 1)
CxgfO 101		2,5
CxgfO 102		0,5
Cxgh 100		0,2
Cxgn 1		2
Cxgjn 6		2,5
Cxgr 2100		0,5
Cxg 233		1

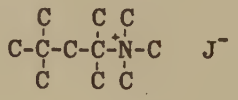
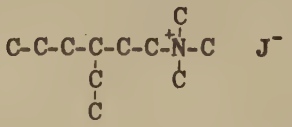
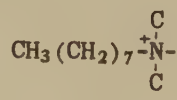
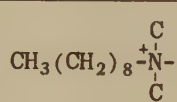
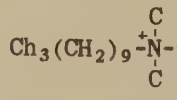
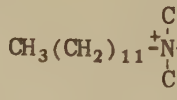
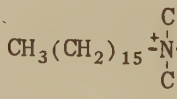
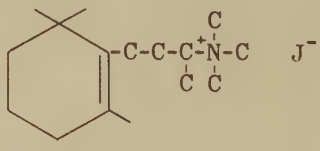
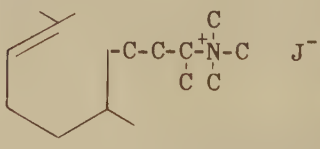
Tabel VIII (vervolg)

Cxg 230		6,5
Cxgg 230		4
Cxpb 230		7,3
Cxpb 242		10,3
Cxgg 80		2,5
Cxgj 400		2
Cxg 18		7

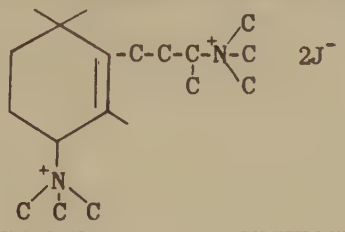
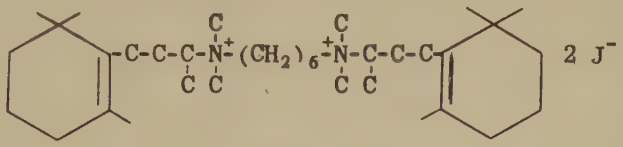
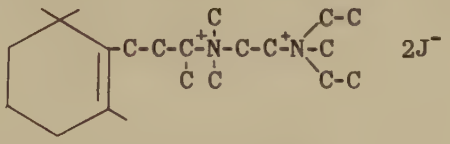
Tabel IX

Code nr	Structuur	Spasm. act. t.o.v. AcCh (pap. = 1)
Cxg 14		7,1
Cxpb 14		7
Cxg 106		6
Cxpb 107		16,2
Cxpb 126		4,5
Cxpb 120		1
Cxpb 121		0,7

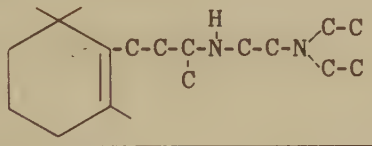
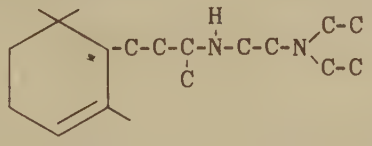
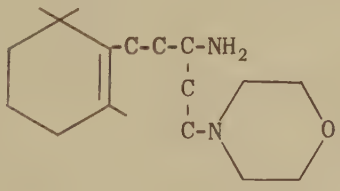
Tabel X

Code nr	Structuur	Concentratie ter vermindering van de optimale contractie van de M.rectus abdominus van de kikker tot 50%, in γ/10 ml biol.med.
Cxha 210		1000
Cxhf 210		400
Cxhg 210		40
Cxhh 210		40
Cxhj 210		5
Cxhc 210		2
Cxhk 210		¼
Cxg 210		40
Cxpb 210		40

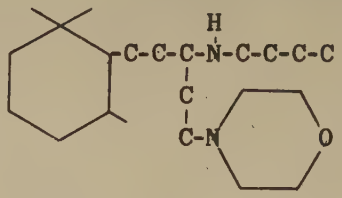
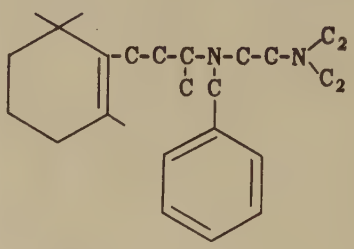
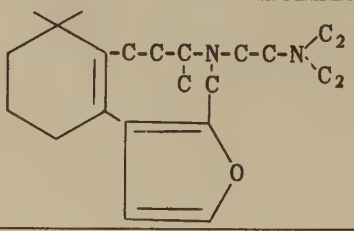
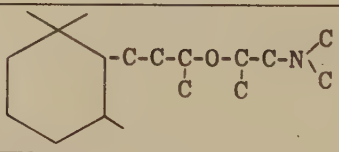
Tabel X (vervolg)

Code nr	Structuur
Cxgr 420	
Cxg 212	
Cxg 213	

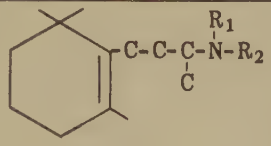
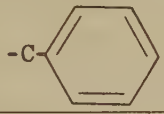
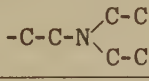
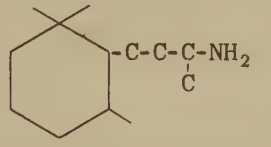
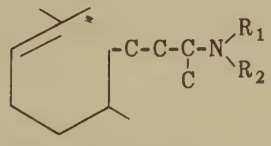
Tabel XI

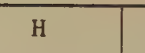
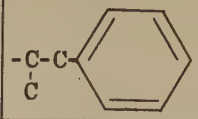
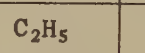
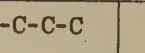
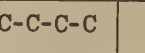
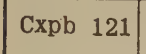
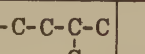
Code nr	Structuur	Spasm. act. t.o.v. histamine op de geisoleerde caviadarm (neo-benodine = 1)
Cxg 230		1/300
Cxgg 230		1/300
Cxgn 1		1/300-1/500

Tabel XI (vervolg)

Cxgjn 6		1/150
Cxg 235		1/1000
Cxg 236		1/300-1/600
Cxge 238		1/300-1/600

Tabel XII

Code nr	Structuur		Spasm.act. (pap. = 1)	pH van opl., die 0,01 gmol/l alc. supra bevat
				
	R_1	R_2		
Cxg 1	H	H	2	10,7
Cxg 2	H	CH_3	2	10,5
Cxg 5	H		3,5	10,65
Cxg 7	H		4	10,55
Cxg 14	H		7	10,45
Cxg 106	CH_3		6	9,0
Cxg 112	CH_3		1,4	8,4
Cxg 230	H		6,5	10,8
Cxgj 1			2	10,2
				
	R_1	R_2		
Cxpb 2	H	CH_3	3,5	10,45

Cxpb 14	H		7	9,75
Cxpb 24	H		7	9,1
Cxpb 107	C_2H_5		16,2	9,25
Cxpb 125	-C-C-C		14	9,7
Cxpb 120	-C-C-C-C		1	9,4
Cxpb 121			0,7	9,3

SUMMARY

The discovery that dihydro-β-ionylamine in vitro shows a spasmolytic activity twice as large as that of papaverine, led us to the synthesis of a number of N-containing ionylcompounds. Completely and partially hydrogenated α-, β- and ψ-ionylamines, substituted or not, were synthesized. Primary, secundary, tertiary and quarternary derivatives were prepared. The following substituents were introduced into the ionylamines: alkyl groups containing 1-6 C-atoms; β-hydroxyethyl; β-diethylaminoethyl; γ-dimethylaminopropyl; cyclohexyl; 3,3,5-trimethylcyclohexyl; 1-methyl-3-(2′,6′,6′-trimethyl-$\Delta^{1'}$-cyclohexenyl) propyl; benzyl; phenylethyl; phenylisopropyl; p-methoxyphenyl-sec.butyl; p-hydroxyphenyl-sec.butyl; 2-pyridyl; furfuryl. Moreover, cyclic compounds having the N-atom in the piperidine-, β-picoline- or morpholinering were synthesized. Keto-amines derived from β-ionone and di-aminoionylcompounds were also prepared.

Many ionylamines were obtained by means of reductive alkylation of ionones in the presence of ammonia or amines using Raney-nickel or platinum as catalysts. On account of data resulting from

1) the course of the hydrogen absorption during hydrogenation
2) the analysis of the reaction mixtures upon absorption of 1, 2, 3 and 4 moles of hydrogen
3) the ultra-violet absorption spectra
4) the infra-red absorption spectra
5) the products of oxidative degradations

the following conclusions were drawn:

Hydrogenation of α- or β-ionone in the presence of ammonia or amines effects firstly reduction of the C=C bond of the side chain and secondly of the C=N bond originating from the formation of a Schiff base. The reduction then comes to an end. In an acidic medium using Pt or Pd as catalyst also the cyclic C=C bond is hydrogenated. In the case of reduction of ψ-ionone in the presence of ammonia or of an amine the two conjugated C=C bonds are first reduced followed by reduction of the C=N bond. In an acidic medium using Pt as catalyst also the remaining C=C bond is hydrogenated.

All the compounds mentioned above and some other amino compounds such as lauryl-, bornyl-, dihydro-isophoryl- and aralkyl amines, were tested for spasmolytic activity. Moreover, the ganglion

blocking activity of a few diquarternary ionylammonium compounds was determined. Compounds, containing an ionyl residue which could be expected to show anti-histamine activity on account of their structures, were tested as to this activity.

The primary, secundary and tertiary amino compounds appear to be spasmolytics of the musculotropic type (cf. table I A and I B, pp. 115). The quarternary ammonium compounds, on the contrary, evidently show higher activity against acetylcholine than against $BaCl_2$. The spasmolytic activity of the ionylamines, measured in vitro, appears to be remarkably high.

The results may be summarized by saying that amines containing the $(C{=}C\text{-}C\text{-}\underset{\displaystyle C}{\underset{|}{C}}\text{-})_n\text{-}C\text{-}\underset{\displaystyle C}{\underset{|}{C}}\text{-}$ group (in which n = 1 or 2, the C=C bond may be hydrogenated) show a high spasmolytic activity in vitro. Generally, the tertiary ionylamines appear to have a larger activity than the secundary which in their turn are more active than the primary compounds. The spasmolytic activity in vitro appears to be independent of the type (α, β or ψ) of the ionyl residue. No connection between the degree of spasmolytic activity and the basicity of the ionylamines could be noticed.

The investigations into the anti-acetylcholino-mimetic and ganglion blocking activity of monoquarternary and diquarternary compounds, respectively, only had a tentative character. The same may be said of the investigations into the anti-histamine activity of the concerning compounds. The impression is obtained that, contrary to what was found for the spasmolytics, in the case of these three classes of compounds the presence of the ionyl residue does not cause an extra high activity.